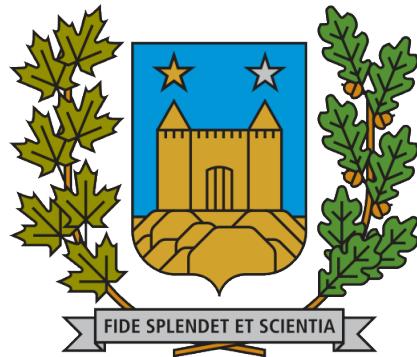


Traitements précliniques du glioblastome par les virus oncolytiques et par la chimiothérapie

Supervisé par
Anudeep Surendran, Morgan Craig

Rapport de fin de stage d'été dans le cadre du cours
MAT4000
et dans le cadre de la bourse de
l'ISM et du CRM.



Département de mathématiques et de statistique
Université de Montréal
19 juin 2023

Ce qui est nouveau est rarement vrai ; ce qui est vrai est rarement nouveau.

Georg Christoph Lichtenberg, *Aphorismen* (1799)

Résumé

Ce rapport porte sur l'étude du comportement d'un glioblastome, une tumeur agressive du cerveau, et du système immunitaire sous condition de traitement par virus oncolytique et par chimiothérapie avec le témozolomide. Les simulations ont été possibles par l'adaptation d'un modèle préalablement établi ainsi que par l'utilisation de données de patients atteints de cette pathologie. Sur une autre facette, ce rapport porte aussi sur la mise à jour du code utile pour réussir les simulations avec les derniers développements du simulateur cellulaire 3D PhysiCell. De même, une interface graphique a été développer afin de faire des simulations. En somme, à l'aide de cette interface graphique plus de 100 simulations ont été réalisée menant aux principaux résultat.

Mots clés— Glioblastome, Modèle multi-agents/Modèle à base d'agents, PhysiCell, Chimiothérapie, Virus oncolytiques, Modélisation mathématique, Biologie computationnelle, Simulation

Remerciements

Je tenais d'abord à remercier Dre. *Morgan Craig* et de Dr. *Anudeep Surendran* de m'avoir donné l'occasion de réaliser un stage de recherche. Je remercie PhD *Blanche Mongeon* ainsi que Ms *Mathieu Pineault* pour leur relecture et pour leurs commentaires. Je remercie aussi l'**ISM** pour leur soutien financier.



Table des matières

1	Introduction	3
2	Introduction biologique	3
3	Motivation et approche de la problématique	5
4	Outils et méthodes	5
4.1	Recueillement des données	5
4.2	Manipulation des données	6
5	Description du modèle	8
5.1	Description des agents	8
5.2	Description des substrats	9
6	Modélisation du traitement avec les virus oncolytiques	9
6.1	Cellules cancéreuses	10
6.2	Lymphocytes T auxiliaires et Lymphocytes T cytotoxiques	12
7	Modélisation de la pharmacocinétique/pharmacodynamie du témozolomide .	14
8	Méthode et automatisation	15
8.1	Choix des données	17
9	Résultats	17
10	Discussion	23
10.1	Influence de la densité de cellules sur l'efficacité des traitements	23
10.2	Influence de la proportion de cellules immunitaires sur l'efficacité des traitements	23
10.3	Influence de la proportion de cellules stromales sur l'efficacité des traitements	24
10.4	Influence de la proportion de cellules cancéreuses sur l'efficacité des traitements	24
10.5	Limitation	25
10.6	Conclusion	25
11	Annexe	26
	Références	36
	Bibliographie	37

1 Introduction

Parmi les tumeurs cérébrales diagnostiquées, le glioblastome est l'une des plus courantes, mais aussi l'une des tumeurs primitives malignes les plus agressives [1]. L'incidence annuelle est de 5-6 cas sur 100 000 ; il reste cependant que le glioblastome multiforme est associé à des taux conséquents de morbidité et de létalité. Les différentes approches standards de traitements pour les patients atteints de cette maladie sont la résection chirurgicale, la radiothérapie et la chimiothérapie avec le témozolomide (TMZ). Les deux dernières procédures ont pour but d'éliminer les cellules cancéreuses restantes après la chirurgie [2]. Néanmoins, la chimiothérapie par le TMZ favorise le développement d'une résistance cellulaire à long terme et, dans la majorité des cas de glioblastome, les patients récidivent. Généralement, l'espérance des patients est de 15 mois [3]. Une autre approche est l'immunothérapie qui utilise les défenses naturelles du corps pour contrôler la croissance d'une tumeur, pour inhiber la propagation de cellules et pour détruire les cellules cancéreuses. Le principe tient en la stimulation du système immunitaire et le renforcement de ce dernier contre des antigènes spécifiques présents ou exprimés par les cellules cancéreuses [4]. Les virus oncolytiques sont une forme d'immunothérapie par lequel il est usuel de génétiquement modifier un virus afin d'être capable d'infecter les cellules à division rapide. Il est aussi possible d'avoir un virus plus général que l'on administre avec un adjuvant pour atteindre un même objectif [5].

Des études récentes suggèrent que la combinaison de virus oncolytiques avec le TMZ pourrait améliorer le traitement du glioblastome et le sort des patients. Ainsi, ce travail porte sur la modélisation mathématique de ce traitement combiné pour aider à accélérer cette thérapie proposée.

2 Introduction biologique

Les cancers font partie des failles du système immunitaire ; ils sont généralement le fruit du hasard et sont des pathologies multifactorielles. Rappelons qu'un cancer n'était, un jour, qu'une seule cellule. En fait, lors de la division cellulaire, des mutations peuvent apparaître. Certaines de ces mutations ont pour conséquence de rendre inactifs un ou plusieurs mécanismes de protection telle l'apoptose [6] ou au contraire de promouvoir la prolifération comme dans le cas d'oncogènes tel le virus du papillome humain [7]. Ce faisant, l'accumulation de mutations donne lieu à des cellules n'ayant aucun mécanisme de régulation actif et de fait, la croissance de ces cellules devient incontrôlable. Même si le phénomène de mutation génétique est rare, il reste qu'à l'échelle du corps humain, il est fréquent, mais sans toujours mener aux tumeurs malignes. Le cancer est par ailleurs la première cause de mortalité au Canada [8]. Malgré l'échec du système immunitaire face aux tumeurs malignes, il est possible de l'utiliser pour combattre ladite tumeur. En fait, même cancéreuses, les cellules peuvent être infectées par un virus.

En général, les infections virales vont comme suit : un **virus** insère par delà la membrane cellulaire de son hôte une séquence d'ARN agissant comme instruction (aussi appelé décapssidation). Ensuite, via la machinerie de l'hôte, il y a réplication du génome viral (celui du virus) suivi de la production de protéines nécessaires à l'assemblage et l'encapsidation (la capsid est une coque protéique) des futurs virions. Enfin, il y a une lyse cellulaire entraî-

nant la libération des virions dans l'environnement. Or, la présence de corps étrangers ou de macromolécules étrangères, nommément les **antigènes**, alerte le système immunitaire. Ce dernier est composé de plusieurs familles de cellules spécialisées dans la reconnaissance d'attaque, dans la production de protéines et dans la destruction d'agents nocifs (tels les bactéries, les virus, les cellules cancéreuses, etc.).

Les **lymphocytes T auxiliaires**, aussi nommés CD4+ ou cellules TH sont un exemple de cellules capables de reconnaître la présence d'antigènes et d'alerter le corps d'une attaque via la sécrétion de chimiokine (une protéine de l'ensemble des cytokines). En fait, c'est par la liaison d'un antigène avec un récepteur compatible se trouvant à la surface d'un lymphocyte T auxiliaire que le processus de sécrétion commence. Une fois le système immunitaire alerté, la cytokine produite cause la migration de **lymphocytes T cytotoxiques**, aussi appelés CD8+ ou cellule CTL, par chimiotaxie. Ces cellules ont la particularité d'avoir à leur surface des récepteurs sensibles à des antigènes spécifiques. Ces récepteurs sont capables de reconnaître cesdits antigènes par présentation, qui se fait via une liaison. La liaison causera l'activation de la cellule qui commencera à sécréter des substances cytotoxiques afin d'induire la mort de l'agent ciblé (cellule infectée, bactérie, etc.).

Une autre technique du corps pour se prémunir d'éventuelles attaques est la présence d'anticorps qui sont définis par opposition aux antigènes. Les **anticorps** sont des protéines produites par des cellules du système lymphatique (système permettant la maturation des leucocytes), nommément les **lymphocytes B**. Ces protéines circulent librement dans le système sanguin et les tissus. La présence d'anticorps libres permet l'éventuelle liaison à un antigène compatible avant que ce dernier se lie à une cellule saine. Cela permet, par exemple, de prévenir l'apparition d'infection virale par un virus déjà connu du système immunitaire [9].

L'utilisation des anticorps/antigène n'est pas seulement exclusivement réservée aux réponses immunitaires, mais peut aussi aider à l'analyse de biopsie, soit l'opération chirurgicale par laquelle un échantillon de tumeur est retiré. Il est maintenant établi que lors de la division cellulaire, les cellules expriment l'antigène Ki67. L'antigène ainsi que l'anticorps Ki67 ont été découverts en 1983 par Gerdes [10]. La protéine réagissant avec l'anticorps Ki-67 a également été nommée Ki67. L'anticorps défini par opposition à l'antigène du même nom à la propriété de réagir qu'avec les cellules en division cellulaire [10]. Autrement dit, la présence de Ki67 dans une certaine région est signe de prolifération cellulaire. Cela fait de ces protéines des **marqueurs de division la cellulaire** visible avec imagerie de la cytométrie de masse (voir section 4.1). Ces données peuvent être ensuite utilisées dans les laboratoires pour quantifier l'agressivité des tumeurs.

Il est possible d'utiliser des virus modifiés afin de stimuler le corps à détruire les cellules cancéreuses. Ces virus dits **oncolytiques** (OVs) sont à la source de nouveaux traitements contre le cancer. Leur particularité tient en l'habileté de directement infecter les cellules cancéreuses [11] qui seront par la suite marquées par le système immunitaire comme nocives. Cela entraîne indirectement une réponse immunitaire visant la destruction des cellules cancéreuses [12]. Cependant, la mise en essai de ce traitement demande de réaliser de rigoureuses études cliniques.

3 Motivation et approche de la problématique

La modélisation préclinique telle que décrite dans ce rapport a pour but d'apporter des conclusions à l'effet du bienfondé de l'utilisation de virus dans le traitement du cancer. Il est avantageux d'utiliser un modèle computationnel biologique avant d'amorcer des études cliniques qui peuvent être onéreuses et surtout longues. Une des approches pour réaliser ces conclusions est l'implémentation d'un modèle à base d'agents (ABM). Les ABMs sont caractérisés par un état initial et par des agents autonomes. Autrement dit, il suffit de placer l'échiquier et de définir les règles du jeu et les pièces pour qu'une fois la simulation démarrée, lesdites pièces bougent de façon autonome. D'ailleurs, l'analogie de l'échiquier va plus loin. En effet, l'un des principes mères des simulations multiagents est que les espaces sont similaires à des maillages (« lattice-like neighborhoods ») où vivent les agents. L'espace est découpé tel qu'en chaque case, il y ait n voisins. Par opposition, il existe les modèles multilagents sans maillage (« lattice-free agent-based models ») et c'est ce type d'approche qui le sujet de ce rapport. Ces types de ABM sont des modèles mathématiques où il est possible pour toutes cellules de bouger continument dans l'espace. L'avantage d'utiliser des simulateurs à base d'agents versus les traditionnels modèles aux différentiels tient dans la dynamique de proximité que peuvent avoir les cellules. Autrement dit, les modèles uniquement basés sur des équations différentielles ordinaires ne tiennent pas compte de la dynamique de proximité des cellules entre-elles. L'activité du système immunitaire n'étant pas homogène de nature, il est donc avantageux d'utiliser un ABM pour mieux capturer cette interaction entre les cellules de manière individuelles. Aussi, les ABMs permettent de simuler du hasard à l'échelle de chaque agent ce qui est impossible pour un simple système d'équations mathématiques.

4 Outils et méthodes

4.1 Recueillement des données

Survol de l'imagerie de la cytométrie de masse (IMC)

La cytométrie de masse est une méthode pour marquer les cellules. Cette méthode utilise des marqueurs métalliques ayant des signaux différents. Les métaux utilisés ne sont généralement pas trouvés naturellement dans les échantillons analysés. Cela permet la détection des paramètres cellulaires.

Cette détection rend compte de l'individualité des cellules de l'échantillon et non de régions présentant les types majoritaires de cellules s'y trouvant. Ainsi, la disposition initiale devient importante puisque les cancers ne sont *a priori* pas homogènes. Ces considérations sont à l'avantage d'un modèle basé sur des agents puisque l'état initial des tumeurs est unique à chaque simulation.

Un aperçu du fonctionnement de l'imagerie par cytométrie va comme suit :

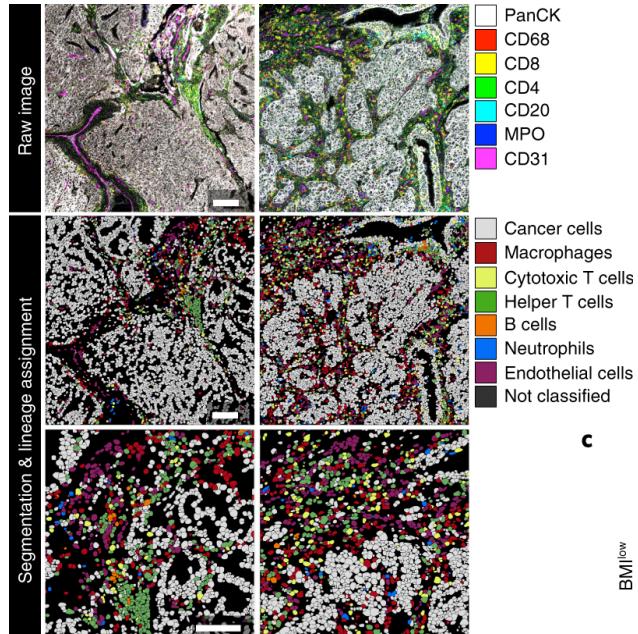
1. Marquage (coloriage) des cellules en suspension avec un panel d'anticorps conjugués à des métaux ;
2. Atomisation individuelle de chaque cellule afin de relâcher les ions métalliques ;
3. Séquençage par masse des ions d'intérêts ;

4. Production d'un spectre de masse représentant l'identité et la quantité de chaque isotope métallique sur une base cellulaire ;
5. Analyse des résultats (heat map, bivariate plot, spade).

La brochure¹de Helios donne d'amples détails sur son fonctionnement ainsi que sur ces caractéristiques.



(a) Exemple d'instrument (Helios, CyTOF) spécialisé dans l'imagerie par cytométrie de masse



(b) Images IMC représentatives d'échantillons de métastases pulmonaires BMIlow ($n=8$ patients) et BMIhigh ($n = 14$ patients). Les images non traitées (en haut) avec les images traitées correspondantes avec affectation de lignée (en bas) sont affichées. Barre d'échelle, $100\mu\text{m}$ [13]

4.2 Manipulation des données

Introduction à PhysiCell

Comme mentionné ci-haut, l'approche computationnelle est favorable à l'analyse de la dynamique cellulaire. L'un des outils actuels pour réaliser des simulations sur un ABM sans maillage est PhysiCell. En plus, sachant que nos données décrivent les positions exactes des cellules dans les échantillons, l'utilisation d'un ABM nous permettra de discerner les effets de la localisation cellulaire dans la tumeur et son effet sur le succès du traitement. PhysiCell est un simulateur de cellules pour les systèmes multicellulaires 3D libre élaboré par Macklin et al. [14]. Le simulateur est codé en C++ et est compatible sur les plateformes usuelles (Windows, OSX, Linux). La documentation est fournie sur le site web physicell.org et sur le GitHub.

1. <https://www.fluidigm.com/products-services/instruments/helios-a-cytof-system>

Vue d'oiseau sur le fonctionnement

Le simulateur utilise trois pas de temps (« time step ») pour tenir compte des processus biologiques se réalisant sur des ordres de temps différents. Comme mentionné dans la documentation, certains phénomènes de diffusion (biotransport) sont de l'ordre 0.1 minute tandis que la mécanique cellulaire est de l'ordre de 1 minute et les fonctions cellulaires peuvent varier de 10 à 100 minutes. On note alors les pas de temps par

$$\Delta t_{diff} \quad \Delta t_{mech} \quad \Delta t_{cells}$$

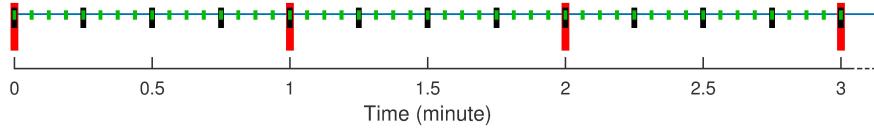


FIGURE F2 – Mise à jour du microenvironnement avec BioFVM utilisé par PhysiCell: les graduations verts correspondent aux Δt_{diff} , les graduations noires correspondent aux Δt_{mech} et les graduations rouges correspondent aux Δt_{cell} . [14]

Dans le code, ces trois pas de temps seront respectivement notés `diffusion_dt`, `mechanics_dt` et `phenotype_dt` et ont pour valeur par défaut 0.01 min, 0.1 min et 6 min. Ce principe met de l'avant les grandes lignes du simulateur. Il sera question d'équations aux dérivées partielles discrétisées.

Survol des équations du Solver BioFVM

Pour simuler les différentes composantes chimiques du micro-environnement, PhysiCell utilise BioFVM, un solveur d'équation de diffusion. Pour l'instant, chaque substrat a un coefficient de diffusion et un taux de dégradation homogène au travers du micro-environnement. Selon les développeurs, dans un futur proche, les coefficients de diffusion pourront varier selon les conditions du milieu. Cela permettrait entre autres de considérer l'effet de la densité de cellule dans l'environnement. La partie biochimique du milieu est donnée par un vecteur d'équation aux dérivées partielles (E1).

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \underbrace{\mathbf{D} \nabla^2 \rho}_{\text{diffusion}} - \underbrace{\lambda \rho}_{\text{dégradation}} + \underbrace{\mathbf{S}(\rho^* - \rho)}_{\text{émission}} - \underbrace{\mathbf{U} \rho}_{\text{absorption}} + \underbrace{\sum_{\text{cells } k} \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_k) V_k [\mathbf{S}_k(\rho^* - \rho) - \mathbf{U}_k \rho]}_{\text{émission et absorption par les cellules}} \quad (\text{E1})$$

Cette équation exprime donc la variation des substrats présents par rapport au temps. Le vecteur des substrats est ρ , celui des coefficients de diffusion est \mathbf{D} , celui des taux d'émission (d'approvisionnement) est \mathbf{S} et celui des taux d'absorption est \mathbf{U} . Les éléments indiqués par k concerne la k -ième cellule. Autrement, pour la k -ième cellule : V_k est son volume, \mathbf{S}_k est son vecteur des taux d'émission, \mathbf{U}_k son vecteur des taux d'absorption et ρ^* est son vecteur de saturation (concentration à laquelle une cellule cesse de sécréter). Aussi, δ représente la fonction delta Dirac que l'on centre sur la position de la k -ième cellule r_k . Ici, le produit de

vecteur correspond au produit d’Hadamard. Cette équation est supportée par un domaine discrétréisé Ω . Il est supposé qu’il n’y a aucun flux sur la frontière $\partial\Omega$. Le domaine Ω est issu d’une division de l’espace de simulation en « voxels » (*volumetric pixels*) dont l’intersection est deux à deux vides. La résolution numérique se fait au temps $t + \Delta t_{diff}$ par une méthode de séparation des opérateurs de premier ordre [15]. Par ailleurs, la taille des vecteurs dépend essentiellement du nombre de substrats présents dans le micro-environnement. Ces substrats sont entièrement configurés selon un modèle personnalisé.

5 Description du modèle

La flexibilité de PhysiCell permet l’implémentation d’agents personnalisés aux caractéristiques physiques malléables. Cette section présente les agents utilisés ainsi que leurs principales caractéristiques, les substrats et les équations modélisant les phénomènes importants.

5.1 Description des agents

L’essentiel des caractéristiques des cellules de cette section sont inscrites dans le tableau T5. Ces caractéristiques sont les mêmes d’un modèle à un autre. Ici seront mentionnées les généralités concernant chaque agent. Ces détails sont aussi disponible dans l’article de Jenner et al [16].

Lymphocytes T auxiliaires (*T helper*) et Lymphocytes T cytotoxiques (*CTL*)

Les lymphocytes T auxiliaires/cytotoxiques ont une vitesse de déplacement de base configurée à $\nu = 4\mu\text{m}.\text{min}^{-1}$. Cependant, les lymphocytes cytotoxiques peuvent changer de vitesse si les conditions d’environnement sont remplies. La vitesse maximale des lymphocytes cytotoxiques est $\nu_{\max} = 24.6\mu\text{m}.\text{min}^{-1}$. Lorsque les CD4+T sont activées, elles秘rètent de la chimiokine à un taux $S_{\text{chemokine}} = 0.417\text{min}^{-1}$, jusqu’à saturation de son voisinage $\rho_{\text{chemokine}}^* = 5 \text{ quantité}/\mu\text{m}$.

Cellules stromales

Les cellules stromales sont des cellules de soutien. Elles sont présentes dans certains tissus conjonctifs en prenant forme autour des divers organes du corps. Dans les différents modèles de ce rapport, elles n’ont aucun rôle ou fonction particulière, mais leur présence peut affecter la prolifération des cellules cancéreuses et éventuellement affecter la diffusion de substrats. Les cellules stromales sont, dans les simulations, immobiles, « immortelles » et sans cycle cellulaire (donc ne prolifèrent pas).

Cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses d’un glioblastome se divisent rapidement à un taux de prolifération de base $\beta = 0.000735\text{min}^{-1}$, mais ce taux est variable selon la pression environnante ou selon le traitement.

5.2 Description des substrats

L'introduction biologique (page 3) a établi les bases théoriques des substrats utilisés dans les simulations. Seul le substrat artificiel, nommément la paroi « wall », n'a pas été traité. Ce dernier a pour unique utilité de contenir la tumeur afin de contrôler son expansion et de limiter la migration de cellules en dehors du domaine de la tumeur. Pour les autres substrats, l'essentiel de leurs caractéristiques est inscrit dans le tableau T6.

Témozolomide

Le témozolomide est un médicament oncologique à administrer pour un nombre limité de cancers, dont les cancers du système nerveux. Ce traitement est généralement en combinaison avec d'autres thérapies. La posologie usuelle consiste à prendre une pilule contenant $332.5\mu\text{g}$ de TMZ pendant 5 jours consécutifs. Cette posologie est utilisée pour les simulations concernées.

L'administration de virus et de témozolomides est décrite à la section Méthode et automatisation à la page 15. La modélisation des traitements aux virus oncolytiques ainsi qu'aux témozolomides est détaillée ci-dessous.

6 Modélisation du traitement avec les virus oncolytiques

Dans cette section est détaillé en premier le comportement des agents lors de leur évaluation à chaque itération. Les équations importantes ainsi que leurs implantations stochastiques associées au comportement des agents sont aussi expliquées en détail par la suite. À noter que dans ce modèle, les cellules stromales n'ont pas de comportement particulier, elles sont passives. Les diagrammes F3, F4 et F5 sont faits de telle sorte que chaque paire de noeud est reliée par une flèche. Lorsque les flèches sont pointillées, l'évaluation du noeud d'origine est fausse, et au contraire lorsque les flèches sont pleines, l'évaluation du noeud d'origine est vraie.

6.1 Cellules cancéreuses

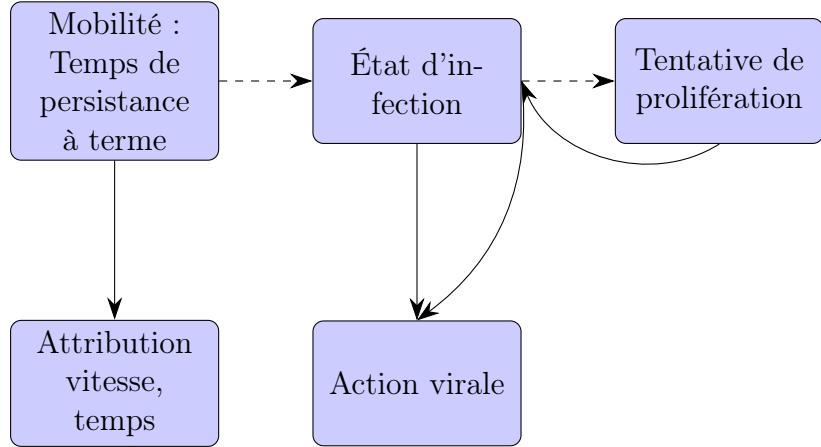


FIGURE F3 – Mécanique des cellules cancéreuses sous traitement par l’herpès simplex

Les cellules cancéreuses débutent d’abord par l’évaluation de leur temps de persistance, autrement dit le temps alloué avant d’amorcer une tentative de division selon le modèle de croissance tumorale (voir page 10). Si le temps est dépassé, la cellule vérifie qu’elle n’est pas infectée et dans ce cas, essaie de se diviser. Une cellule est considérée comme infectée si elle contient au minimum un virion. Cependant, même infectée, il faut au moins dix virions pour qu’une cellule soit détectable par le système immunitaire. L’état d’infection est associé au modèle de liaison et d’absorption des virus (voir page 11). Si la tentative de division est réussie, il y a réévaluation de l’état d’infection, sinon l’évaluation de la cellule est terminée. Dans le cas où l’évaluation de l’état d’infection est vraie (la cellule est infectée), alors la dynamique du virus sur la cellule est évaluée suivant le modèle de la réplication virale intracellulaire (voir page 11).

Modèle de la croissance tumorale

Il y a deux facteurs importants à la prolifération des cellules cancéreuses : le taux de division β et la pression ressentie par la cellule. Le taux de division est déterminé via une courbe logistique de croissance [17] :

$$\frac{dN_{GBM}}{dt} = \beta N_{GBM} \left(1 - \frac{N_{GBM}}{K_C}\right) \quad (\text{E2})$$

où N_{GBM} est le nombre de cellules cancéreuses et $K_C = 4.76 \times 10^6$ est la capacité maximale de cellules que l’environnement peut contenir. À l’aide de mesures faites par Mercurio et *al.* [18], il est possible de déterminer une condition initiale $N_{GBM}(0)$ afin de pouvoir calculer $\beta = 7.35 \times 10^{-4} \text{min}^{-1}$. De la même manière que pour les cellules immunitaires, la division implémentée dans PhysiCell est stochastique :

$$\mathbb{P}(\text{division}) = 1 - \exp(-\beta \Delta t) \approx \beta \Delta t$$

Concernant l'influence de la pression sur la division, une pression maximale p_{max} est calculée (les détails des calculs sont indiqués dans l'article de Jenner et al. [16]) tel qu'au-delà, le taux de prolifération est nul. Cela se traduit par l'équation suivante :

$$prolif = \begin{cases} \beta, & \bar{p}^2 \leq p_{max} \\ 0, & \text{sinon} \end{cases}$$

où \bar{p}^2 la pression ressentie par la cellule cancéreuse évaluée.

Modèle de liaison et d'absorption des virus

Une des implémentations intéressantes sous PhysiCell est le traçage de l'absorption et des liaisons d'une cellule avec un ou plusieurs substrats (e.g. avec les virus). Le modèle utilisé concerne les cellules cancéreuses seulement. En effet, le virus a été (par hypothèse) génétiquement modifié pour affecter les cellules néfastes et non les cellules saines. L'équation suivante décrit ce modèle :

$$U_{virus} = \begin{cases} u_g \frac{\rho_{virus}}{m_i/V_{voxel} + m_{1/2}/V_{voxel}}, & \rho_{virus} < \rho_{max} \\ u_g \frac{\rho_{max}^2 / \rho_{virus}}{m_i/V_{voxel} + m_{1/2}/V_{voxel}}, & \rho_{virus} \geq \rho_{max} \end{cases} \quad (\text{E3})$$

où u_g est le taux d'absorption du virus par une cellule cancéreuse, ρ_{virus} est la densité locale de virus dans le voxel dont la cellule i fait partie (celle évaluée), m_i est le nombre de virions dans la cellule i , $m_{1/2}$ est le « demi effet » sur le taux de liaison et ρ_{max} est la densité maximale de virus pouvant affecter une cellule.

Modèle de la réplication virale intracellulaire et sécrétion

Étant donné que le nombre de substrats internes d'une cellule peut être gardé en mémoire par PhysiCell, il est possible d'actualiser ce nombre via une approximation inverse de Euler.

$$m_i(t + \Delta t_{cells}) = m_i(t) + \gamma m_i(t) \quad (\text{E4})$$

Dans cette dernière équation, $\gamma = 0.00353\text{min}^{-1}$ est le taux de réplication des virus dans une cellule. Lorsqu'une cellule atteint la capacité maximale de virions $\alpha = 6600$ [19], elle commence à sécréter le virus dans son environnement. Le changement intracellulaire par rapport au temps est décrit par une équation différentielle ordinaire :

$$S_{virus} V_{voxel} = \frac{d_{m_i}}{dt} = -\delta_V m_i \quad (\text{E5})$$

où $\delta_V = 0.1466$ est le coefficient de sécrétion [16] et où m_i est le nombre de virus intracellulaires de la cellule i .

De la même façon que pour (E4), il est possible de trouver une approximation pour (E5) afin de mettre à jour la concentration de virus extracellulaires ρ_{virus} :

$$\rho_{virus,i}(t + \Delta t) = \rho_{virus,i}(t) + \frac{\delta_V \sum_{\text{cellules infectées}} m_i(t)}{V_{voxel}} \Delta t_{cells}$$

où $\rho_{virus,i}$ est la concentration de virus dans le voxel i . À partir d'un certain moment, une cellule infectée atteint la capacité maximale de virions $\alpha = 6600$. Cela à pour effet de provoquer la mort de la cellule par lyse cellulaire. Autrement dit, la cellule se déchire en libérant les virions selon l'équation (E6). L'équation aux dérivées partielles utilisée dans le modèle pour la diffusion du virus est

$$\frac{\partial \rho_{virus}}{\partial t} = D_{virus} \nabla^2 \rho_{virus} - \lambda \rho_{virus} \quad (\text{E6})$$

où D_{virus} est le coefficient de diffusion du virus et où ρ_{virus} est la densité du virus.

6.2 Lymphocytes T auxiliaires et Lymphocytes T cytotoxiques

Les cellules immunitaires partagent le même modèle de croissance à une constante près.

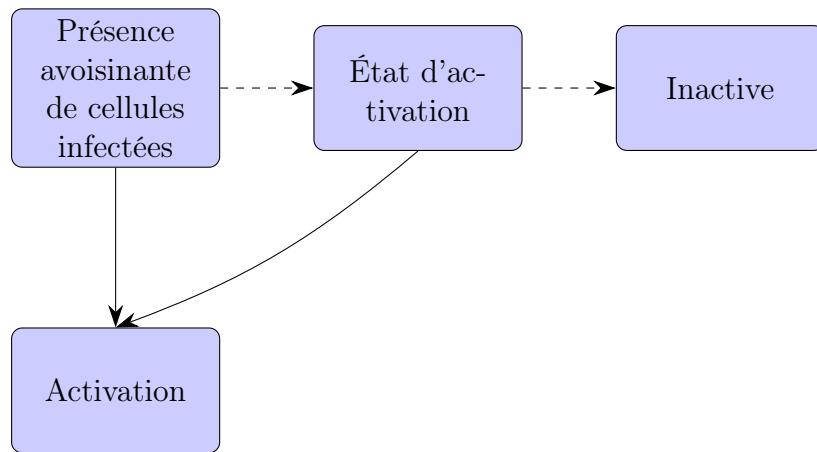


FIGURE F4 – Mécanique des lymphocytes T auxiliaires sous traitement par l'herpès simplex

L'évaluation d'un CD4+T commence par le balayage du voisinage à la recherche de cellules infectées. Étant donné la nature de l'environnement, seulement six agents peuvent être dans le voisinage. S'il n'y a aucune cellule infectée, la cellule vérifie son état d'activation. Si la cellule est active, elle le reste en suivant le modèle de croissance des cellules immunitaires (voir page 13), sinon elle reste inactive. Ensuite, une direction aléatoire est assignée (sauf si la cellule est à la frontière et dans ce cas, la cellule rebrousse chemin).

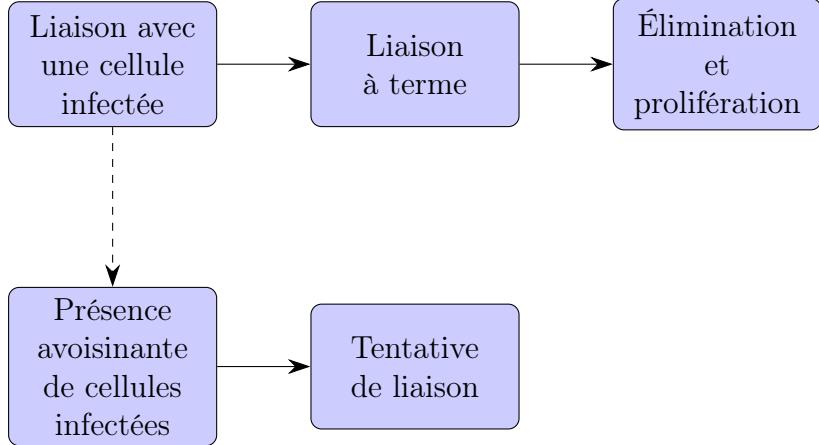


FIGURE F5 – Mécanique des lymphocytes T cytotoxiques sous traitement par l’herpès simplex

L’évaluation d’un CD8+T commence par la vérification d’une liaison avec une cellule infectée. S’il n’y a pas de liaison, une autre tentative est amorcée avec une cellule proche ($d_{\text{attach}} = 50\mu\text{m}$) . S’il y a liaison avec une cellule infectée, le CD8+T vérifie que le temps de liaison est à terme ($\tau = 50\text{min}$). Si le temps de liaison est à terme, la cellule infectée liée au CD8+T est éliminée et le taux de prolifération de base $r_{01,CD8} = 7.2 \times 10^{-5}\text{min}^{-1}$ est multiplié par un facteur 100, sinon l’évaluation est terminée. Le taux de prolifération est déterminé par le modèle de croissance des cellules immunitaires voir page 13.

Modèle de croissance des cellules immunitaires

Le modèle de prolifération des cellules immunitaires utilisé dans les simulations est l’un de ceux intégrés dans PhysiCell, nommément *Ki67 Basic model* [20]. Ce modèle divise le cycle cellulaire en deux parties : une sans prolifération et une avec prolifération. On note respectivement ces deux phases par les variables $[Ki67-]$ et $[Ki67+]$. Le passage d’un état à l’autre est décrit par des taux de transition :

$$r_{01} : Ki67- \longrightarrow Ki67+$$

et

$$r_{10} : Ki67+ \longrightarrow Ki67- .$$

Les équations aux dérivées ordinaires qui décrivent ce phénomène sont les suivantes.

$$\begin{aligned} \frac{d[Ki67-]}{dt} &= -r_{01}[Ki67-] + 2r_{10}[Ki67+] \\ \frac{d[Ki67+]}{dt} &= r_{01}[Ki67-] - r_{10}[Ki67+] \end{aligned} \quad (\text{E7})$$

Ce modèle est déterministe, alors que celui implémenté dans PhysiCell est stochastique. Considérons un intervalle quelconque $[t, t + \Delta t]$ et considérons $X_k(t)$ une certaine cellule k à un temps t . Disons que cette cellule est dans l’état de non-prolifération, alors la probabilité

de quitter son actuelle phase pour entrer dans l'autre phase est donnée ($Ki67- \rightarrow Ki67+$) par

$$\mathbb{P}(X_k(t + \Delta t) = [Ki67+] | X_k(t) = [Ki67-]) = 1 - \exp(-r_{01}\Delta t) \approx r_{01}\Delta t$$

Similairement pour une cellule passant de la phase avec prolifération à la phase sans prolifération. Les coefficients de transition sont déterminés à l'aide du système d'équations (E7) avec pour hypothèse que le cycle cellulaire est 700min [20]. Il en découle que $r_{10} = 0.00143\text{min}^{-1}$. L'autre coefficient requiert plus d'information sur le rapport d'équilibre stable $\frac{[Ki67+]}{[Ki67-]}$ [16].

7 Modélisation de la pharmacocinétique/pharmacodynamie du témozolomide

On considère que l'absorption du médicament est oral. Par conséquent, il doit y avoir une phase de digestion, une phase d'acheminement ainsi qu'une phase de dispersion. Selon le modèle établi par Osterman et al. [21], il y a trois compartiments : un bassin gastro-intestinal, un bassin de sang et un bassin de fluide cérébrospinal.

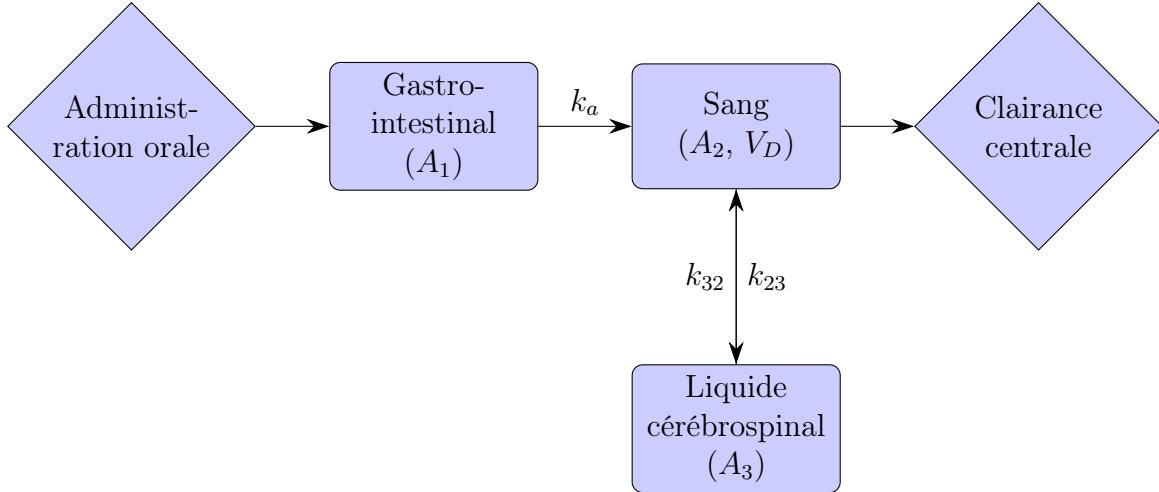


FIGURE F6 – Modèle structurel de base de la pharmacocinétique du témozolomide [21]. A_2, A_3 sont les quantités absorbées dans le plasma et dans le liquide cérébrospinal. k_a, k_{23}, k_{32} sont les taux d'absorption d'un compartiment à l'autre. V_D est le volume de distribution du compartiment central et CL est la clairance centrale. A_i, k_{xx}, V_D, CL sont constant.

Les équations modélisant le transfert du TMZ d'un compartiment à l'autre prennent la forme d'un système d'équations différentielles ordinaires par rapport au temps.

$$S := \begin{cases} A'_1(t) = -k_a A_1(t) \\ A'_2(t) = k_a A_1(t) + A_2(t)(-\frac{CL}{V_D} - k_{23}) + k_{32} A_3(t) \\ A'_3(t) = k_{23} A_2(t) - k_{32} A_3(t) \end{cases} \quad (E8)$$

La solution est donnée par l'équation (une démarche est fournie dans l'annexe) :

$$x(t) = c_1 e^{-tk_a} \begin{pmatrix} -\frac{k_a k_{CL} - k_a^2 + k_{23} k_a + k_{32} k_a - k_{32} k_{CL}}{k_{23} k_a} \\ -\frac{k_{23} k_a}{k_{23}} \\ 1 \end{pmatrix} + c_2 e^{\left(\frac{1}{2}t(-k_{CL} - \sqrt{(k_{CL} + k_{23} + k_{32})^2 - 4k_{32}k_{CL}} - k_{23} - k_{32})\right)} \begin{pmatrix} 0 \\ -\frac{k_{CL} + \sqrt{2k_{23}k_{CL} + k_{CL}^2 - 2k_{32}k_{CL} + k_{23}^2 + 2k_{32}k_{23} + k_{32}^2} + k_{23} - k_{32}}{2k_{23}} \\ 1 \end{pmatrix} + c_3 e^{\left(\frac{1}{2}t(-k_{CL} + \sqrt{(k_{CL} + k_{23} + k_{32})^2 - 4k_{32}k_{CL}} - k_{23} - k_{32})\right)} \begin{pmatrix} 0 \\ -\frac{k_{CL} - \sqrt{2k_{23}k_{CL} + k_{CL}^2 - 2k_{32}k_{CL} + k_{23}^2 + 2k_{32}k_{23} + k_{32}^2} + k_{23} - k_{32}}{2k_{23}} \\ 1 \end{pmatrix} \quad (E9)$$

À noter que les constantes c_i sont déterminées par la dose initialement administrée. Aussi, seules les cellules cancéreuses sont affectées par le TMZ. D'ailleurs l'effet du TMZ sur les cellules cancéreuses est décrit par la formule :

$$\text{TMZ}_{\text{effect}} = \frac{\rho_{\text{TMZ}}}{\rho_{\text{TMZ}} + \text{IC}_{50}}$$

où ρ_{TMZ} est la concentration des TMZ absorbée par une cellule et où IC_{50} est la concentration inhibitrice médiane du TMZ. Le résultat de ce calcul permet de déterminer le taux de prolifération :

$$\beta_{t+\Delta t} = \beta_t * (1 - \text{TMZ}_{\text{effect}})$$

De plus, le taux de mortalité par apoptose est aussi recalculé :

$$\delta_{\text{apoptose}} = \beta * (\text{TMZ}_{\text{effect}});$$

Le taux de mortalité n'est pas un paramètre dans ce modèle ainsi que dans le modèle du traitement combiné, mais l'est dans le modèle du traitement aux virus oncolytique.

8 Méthode et automatisation

À l'aide du panneau de contrôle présenté à la page 27, il a été possible d'automatiser plusieurs calculs préalables aux simulations. Parmi les changements automatiques se trouvent :

- 1) rayon de la tumeur R ,
- 2) l'aire de la tumeur A_{frag} ,
- 3) la densité de cellules ξ ,
- 4) le domaine de la tumeur $x_{\max}, x_{\min}, y_{\max}, y_{\min}$,
- 5) la capacité maximale de cellules K_C ,
- 6) le fichier de positionnement initial des cellules.

Le premier changement 1) est réalisé en analysant le fichier de positionnement initial des cellules. Le but est de circonscrire la tumeur dans un cercle. Il suffit de prendre l'ensemble des coordonnées (en valeur absolue) et de choisir le maximum en abscisse X et le maximum en ordonnée Y tel qu'ilustré ci-dessous (voir figure F7).

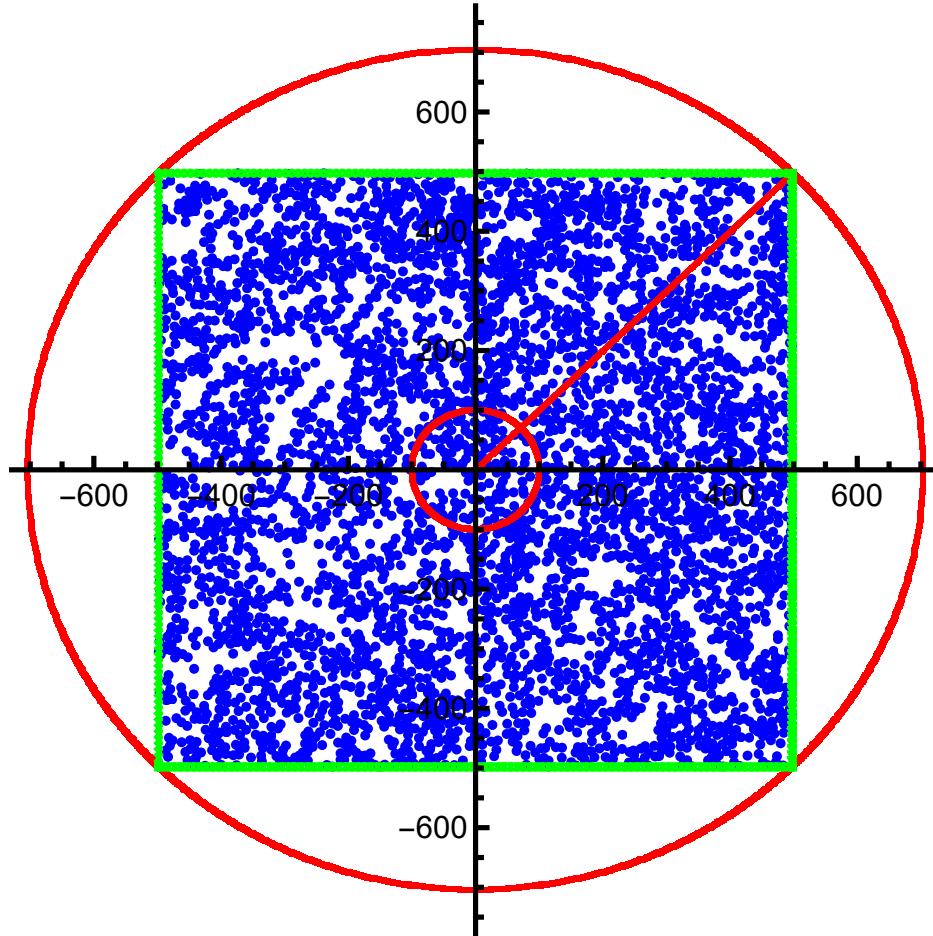


FIGURE F7 – Tumeur du Patient 04_X16-1487-B3_4 circonscrit dans un cercle et dans un rectangle

Pour le deuxième changement 2), il suffit de calculer l'aire du rectangle déterminée par $|x_{max} - x_{min}| * |y_{max} - y_{min}|$. Le troisième changement 3) consiste à calculer le ratio cellules/surface tumorale. Le quatrième changement 4) consiste à utiliser les valeurs trouvées au changement 1) et de poser $x_{max} = |X|, x_{min} = -|X|, y_{max} = |Y|, y_{min} = -|Y|$. Le cinquième changement 5) est issu d'une règle de trois sur le rayon tumoral en se basant sur la valeur utilisée par Jenner et al et al [16] (pour un rayon tumoral de $1270\mu\text{m}$ et pour une capacité maximale de $K_C = 476000$). Le dernier changement 6) est simplement pour spécifier le chemin d'accès aux données de patients particuliers.

Administration virus

Pour toutes les simulations sous traitement aux virus oncolytiques, une injection initiale est faite au centre du domaine de la tumeur ($(x, y) | x^2 + y^2 < 10^2$). Ainsi, tous les voxels de cette région ont une concentration initiale de virus de $V_0 = 3.0248 \text{ virions} \cdot \mu\text{m}^{-3}$.

Administration TMZ

Pour toutes les simulations sous traitement au TMZ, la concentration du médicament sur le bord de la tumeur est mise à jour à chaque itération suivant l'équation (E9). Dans les simulations, le bord de la tumeur est fixe (le paramètre R reste fixe).

8.1 Choix des données

Parmi les 300 patients, seuls 30 ont été sélectionnés pour les simulations. Une sélection aléatoire ne serait pas une bonne approche puisque les cancers sont des pathologies uniques et différentes d'un patient à un autre. Les patients sont aussi indépendants. La population étudiée (les scans de patients) n'est pas homogène, il est donc raisonnable de construire une sélection non aléatoire basée sur le nombre de cellules cancéreuses. Par contre, la sélection ne se base pas uniquement sur ce critère, mais requiert en plus qu'il y ait un minimum de 100 cellules cancéreuses, de cinq lymphocytes T auxiliaires ainsi que de lymphocytes T cytotoxiques. Les scans remplissant ces conditions sont classées par nombre de cellules cancéreuses. Ensuite, un ensemble de dix patients ayant le moins de cellules cancéreuses, un ensemble de dix patients ayant un nombre de cellules cancéreuses autour de la médiane et finalement, un ensemble de dix patients ayant le plus de cellules cancéreuses sont choisis.

9 Résultats

Description sommaire

Les figures F8, F9, F10 et F11 découlent des simulations faites sous PhysiCell avec les traitements de la section 6. Les sous-figures F8a, F8b et F8c montrent l'évolution du nombre de cellules cancéreuses par rapport au temps pour toutes les simulations ainsi que pour tous les traitements. Les figures F9a, F9b et F9c montrent l'évolution du taux de rétrécissement du cancer par rapport au temps pour toutes les simulations ainsi que pour tous les traitements. Les six dernières figures mentionnées ci-dessus sont conçues à partir des tableaux respectifs suivants :T1, T2 et T3 (voir page 28). La figure F10 montre l'influence des facteurs initiaux sur le pourcentage de croissance du cancer après traitement. La figure F11 compare les pourcentages de croissance du cancer pour chaque patient ainsi que pour chaque traitement.

La figure F8a montre que le traitement au TMZ aide à stabiliser la tumeur dès que le nombre initial de cellules cancéreuses est supérieur à 1000. Dans la figure F9a, trois creux se démarquent : un autour de 500 minutes, un autour de 1800 minutes et un autour de 3200 minutes. La figure F8b montre que le traitement aux virus oncolytiques prend effet à partir de 1300 minutes et que les patients ayant un nombre initial de cellules supérieur à 1000 subissent une décroissance tumorale marquée. La figure F9b montre la présence de deux

creux significatifs : un autour de 1300 minutes et un autour de 3000 minutes. Les figures F8c et F8b montrent que les effets du traitement combiné sont similaires aux effets du traitement aux virus oncolytiques.

À noter que les couleurs des points des figures F9 sont associées à celles des patients de F8. Ainsi, les résultats mentionnés plus haut concernent les patients ayant initialement plus de 1000 cellules cancéreuses.

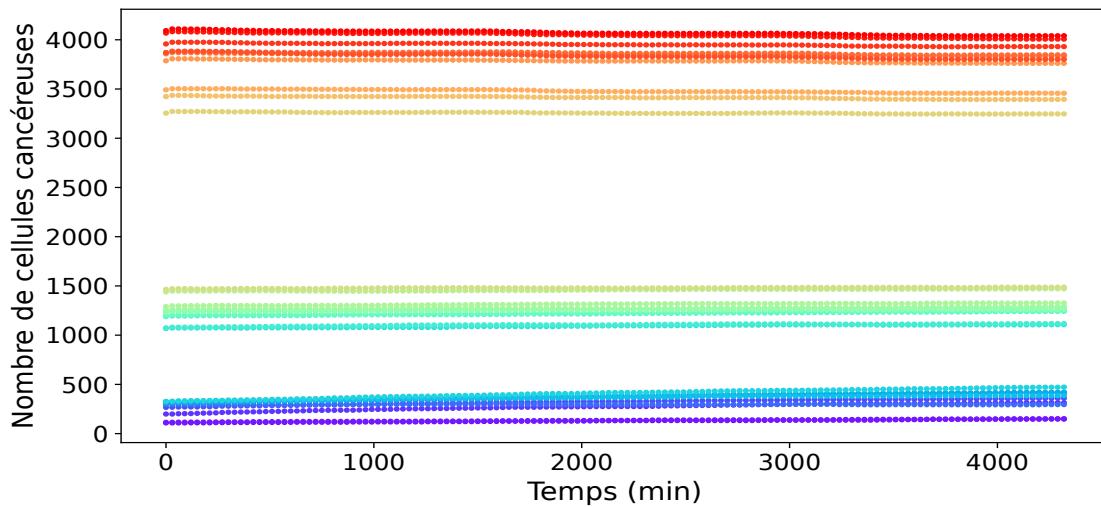
La figure F10a montre que moins la proportion initiale de cellules immunitaires est grande, moins le pourcentage de croissance du cancer est élevé, et ce, pour tous les traitements. La figure F10b montre que plus la proportion initiale de cellules cancéreuses est grande, moins le pourcentage de croissance du cancer est élevé, et ce, pour tous les traitements. La figure F10c montre que moins la proportion initiale de cellules stromales est grande, moins le pourcentage de croissance du cancer est élevé, et ce, pour tous les traitements.

À partir de la figure F11, on remarque qu'avec une densité cellulaire d'au moins $\xi = 0.05$, le traitement au TMZ stabilise la tumeur (0% de croissance) tandis que les traitements utilisant les virus oncolytiques font décroître la tumeur d'au moins 10% (voir les tableaux T2 et T3).

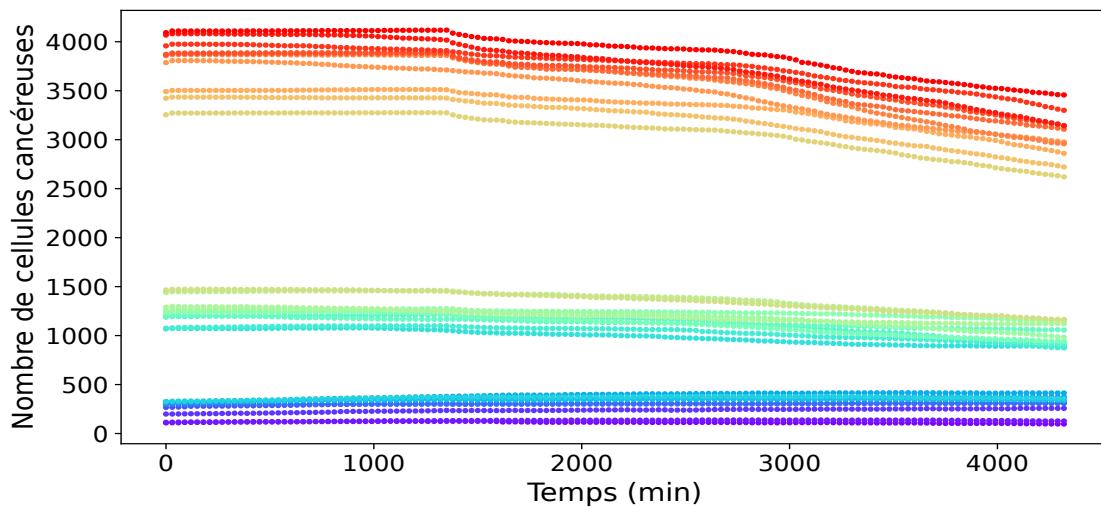
Il semble y avoir un plateau inférieur de croissance autour de -30% pour les traitements utilisant les virus oncolytiques et autour de 0% pour le traitement au TMZ.

La figure F11 montre qu'une faible croissance du cancer est associée aux patients présentant un nombre initial de cellules cancéreuses supérieures à 1000. Ces patients ont aussi tous une proportion de cellules cancéreuses supérieure à 80%.

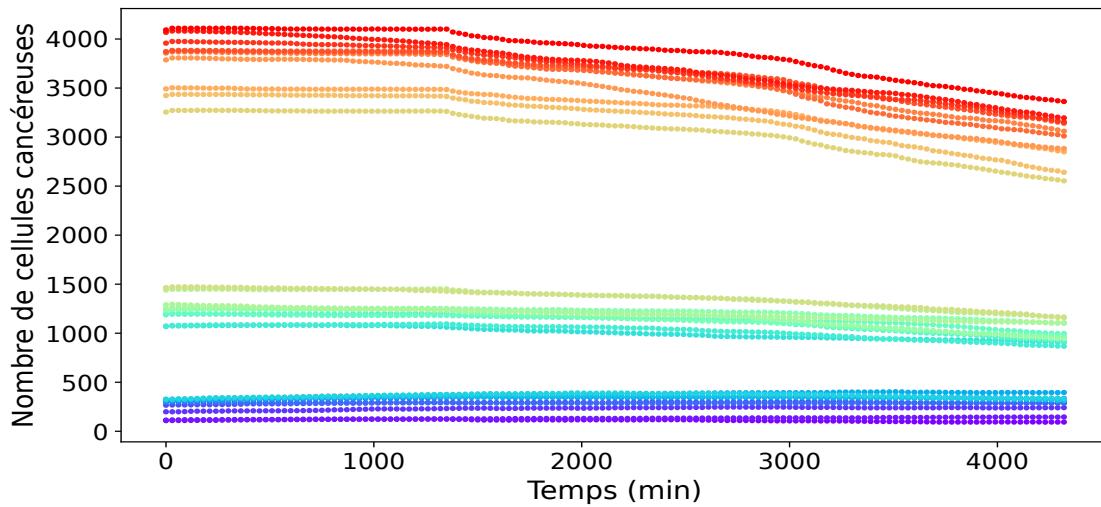
Notons que les deux traitements avec les virus oncolytiques (OV, TMZ+OV) ne sont pas significativement différents.



(a) Traitement au TMZ

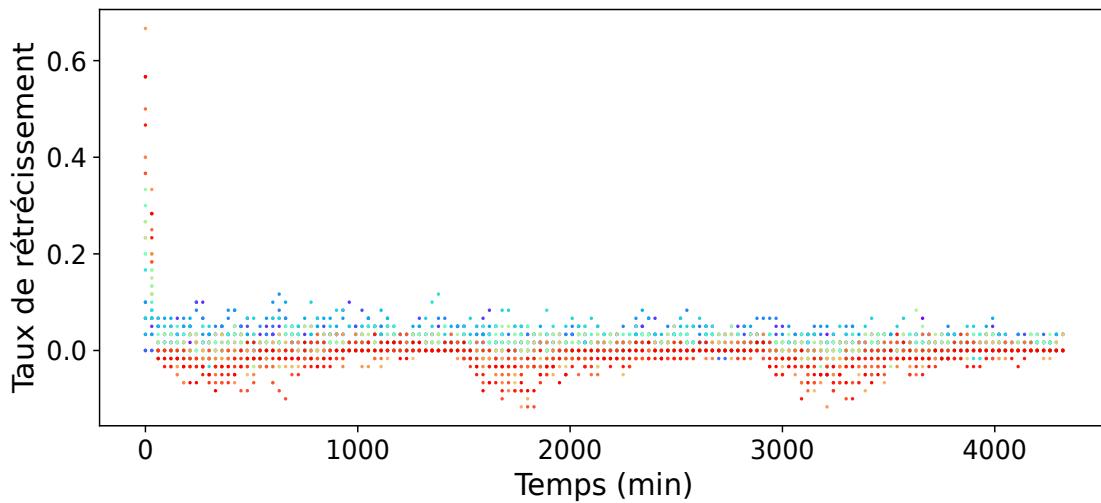


(b) Traitement aux virus oncolytiques

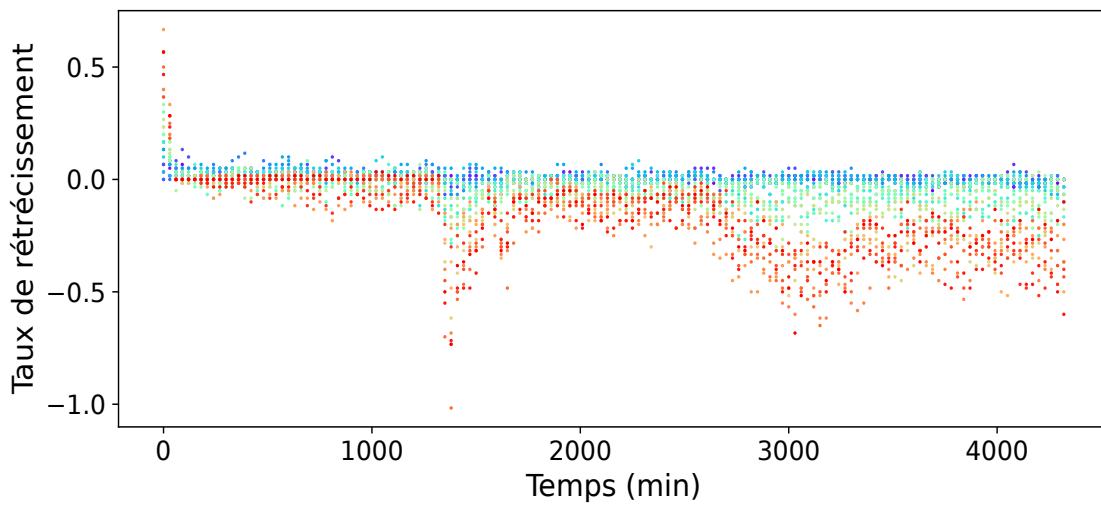


(c) Traitement combinée de TMZ et de virus oncolytiques

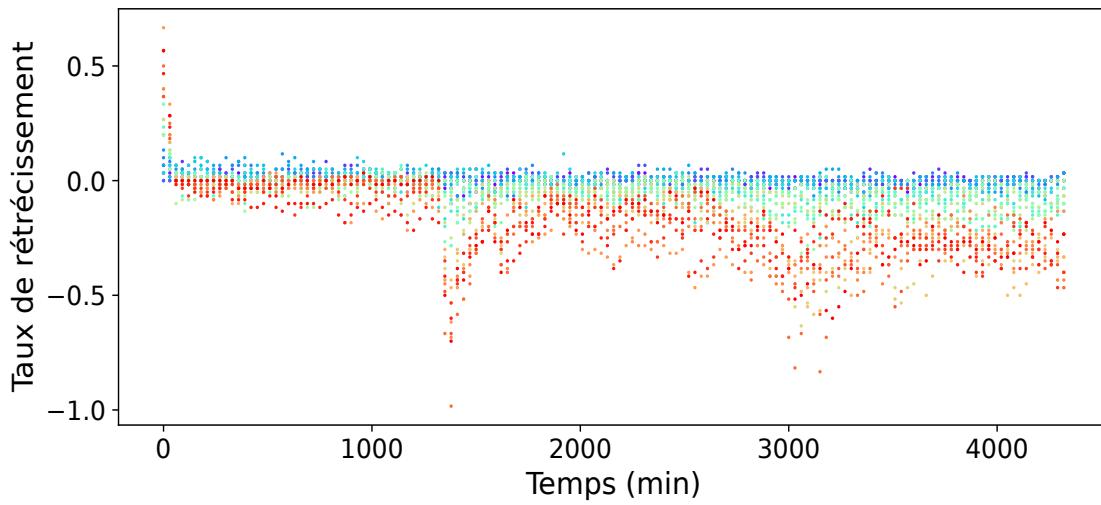
FIGURE F8 – Nombre de cellules cancéreuses par rapport au temps



(a) Traitement au TMZ



(b) Traitement aux virus oncolytiques



(c) Traitement combinée de TMZ et de virus oncolytiques

FIGURE F9 – Taux de rétrécissement tumorale par rapport au temps

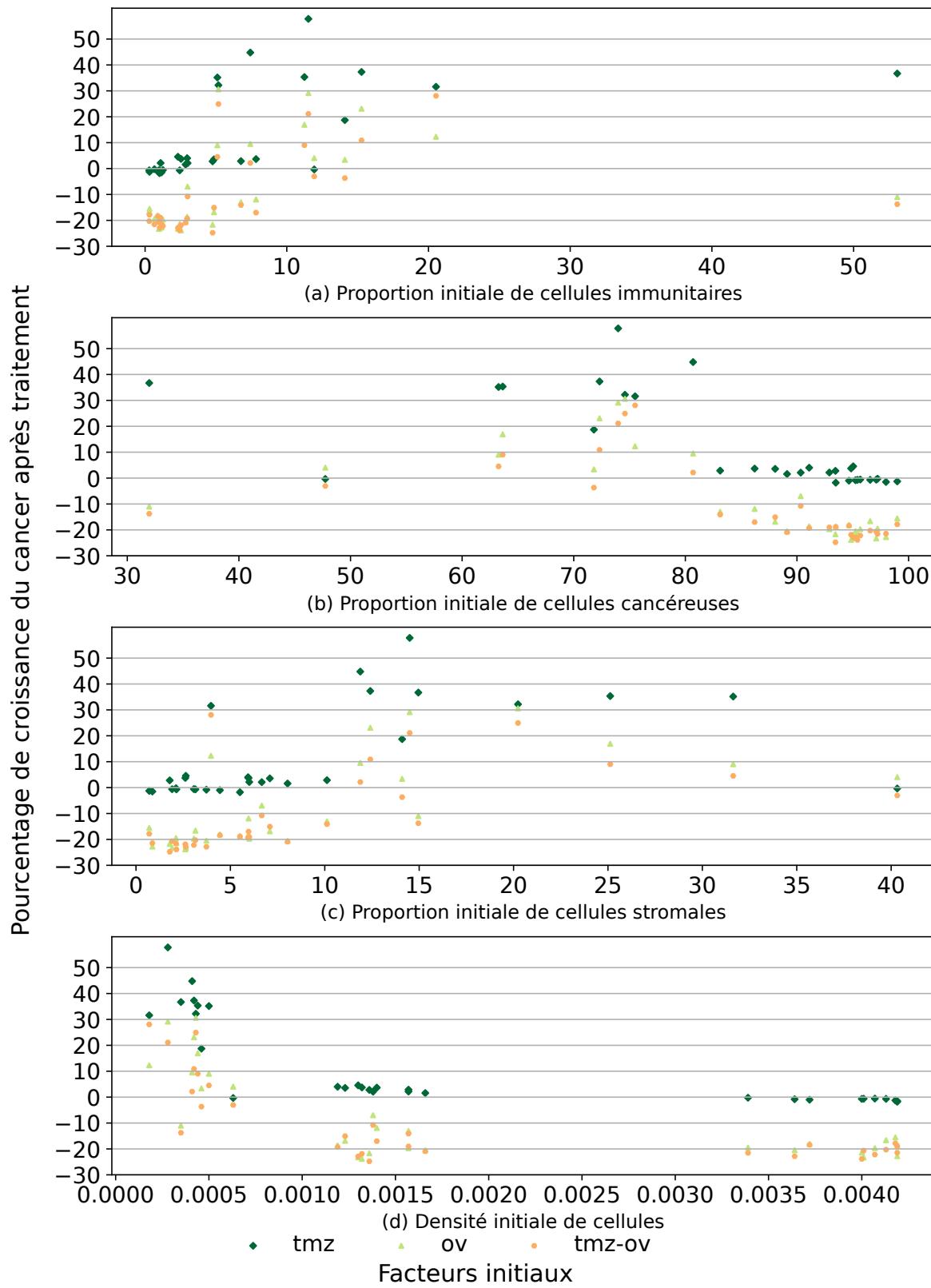


FIGURE F10 – Influence de différents facteurs sur le pourcentage de croissance du cancer après traitement

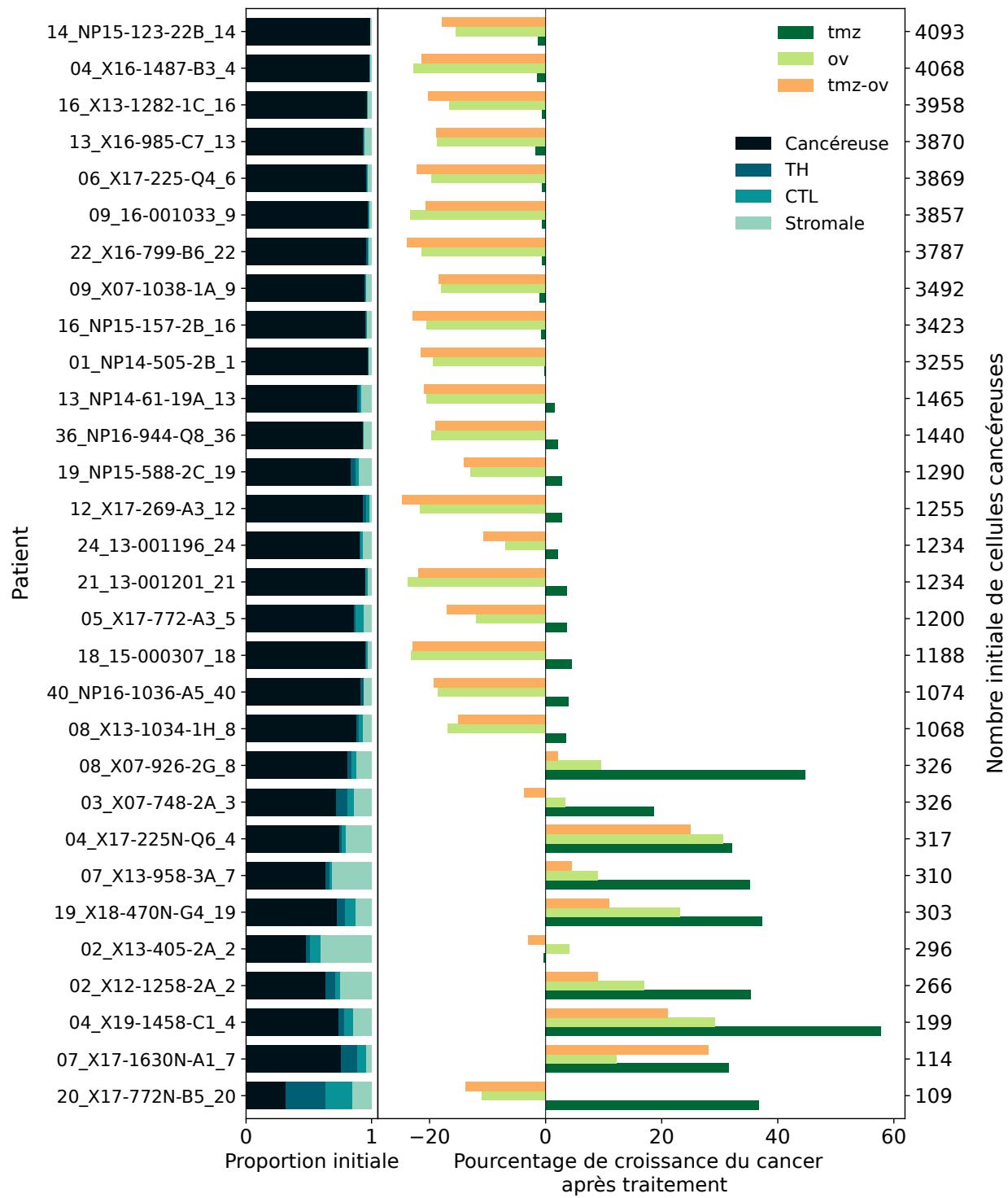


FIGURE F11 – Comparaison du pourcentage de croissance des tumeurs de traitement des patients ordonnés en ordre croissant du nombre de cellules cancéreuses initiales

10 Discussion

10.1 Influence de la densité de cellules sur l'efficacité des traitements

La densité de cellules influence à la baisse le pourcentage de croissance de la tumeur, et ce, pour tous les traitements. Le traitement au TMZ stabilise au mieux la progression du cancer tandis que le traitement aux virus oncolytiques élimine les cellules cancéreuses.

TMZ

Étant donné que le médicament affecte le contour du cancer, une forte densité cellulaire suggère en particulier la présence de beaucoup de cellules sur le bord de la tumeur. Cela indique qu'une tumeur dense sera plus réceptive au TMZ, mais aussi que le traitement est approprié afin d'endiguer la progression de tumeur agressive.

OV, TMZ+OV

La densité cellulaire favorise l'infection virale puisqu'il y a abondance de cellule hôte à proximité. Ce faisant, un grand nombre de cellules cancéreuses sont infectées dans le premier cycle viral qui est autour de 1200min selon la figure F8b. Cela indique qu'un cancer dense sera réceptif aux virus.

En somme, une tumeur dense et agressive sera réceptive au traitement combiné.

10.2 Influence de la proportion de cellules immunitaires sur l'efficacité des traitements

TMZ

Le traitement au TMZ n'a pas d'influence sur les cellules immunitaires selon les hypothèses du modèle. En plus, il n'y a aucune interaction entre les cellules immunitaires et les cellules cancéreuses puisque ces dernières sont par hypothèse des cellules saines pour le système immunitaire. Notons aussi que les premiers points de la figure F10a sont associés aux patients ayant le plus de cellules cancéreuses. Or, la proportion de cellules cancéreuses est le facteur qui influence le traitement (voir 10.4). Par conséquent, aucune tendance ne peut-être tirée de la figure F10a.

OV, TMZ+OV

Une grande proportion initiale de cellules immunitaires affecte le cycle de propagation du virus puisqu'il y a une réponse immunitaire plus rapide et efficace contre l'infection ainsi que les **premières cellules infectées**. Le virus ne peut donc pas entièrement se propager puisque les cellules infectées éliminées par les CD8+ ne sécrètent pas de nouveaux virions limitant la portée virale. Évidemment, une réponse immunitaire efficace est attendue et même désirée à un certain point, mais pas avant la fin du premier du cycle du virus. La fin du premier cycle du virus est autour de 1200min selon la figure F8b. Avoir de l'information

sur la présence de cellules immunitaires peut aider à déterminer si la tumeur sera réceptive aux virus oncolytiques.

10.3 Influence de la proportion de cellules stromales sur l'efficacité des traitements

TMZ

La proportion de cellules stromales n'a *a priori* aucune influence sur le traitement au TMZ puisqu'il n'y a aucune interaction entre les cellules stromales et le médicament. Indirectement, plus il y a de cellules stromales en proportion, moins il y a de cellules cancéreuses en bordure du cancer et donc moins le médicament est effectif. Or, avec des arguments similaires de la sous-section 10.2 concernant le traitement au TMZ, aucune tendance ne peut être tirée de la figure F10c.

OV, TMZ+OV

Il est claire qu'une grande proportion de cellules stromales a un impact sur la croissance du cancer traité avec des virus oncolytiques. En fait, plus il y a de cellules stromales en proportion, moins il y a de cellules cancéreuses pouvant être infectées. Cependant, une grande proportion de cellules stromales affecte en général la densité de cellules cancéreuses, ce qui impacte la diffusion virale.

10.4 Influence de la proportion de cellules cancéreuses sur l'efficacité des traitements

TMZ

L'implémentation sous PhysiCell est faite de telle sorte que l'effet du médicament est principalement actif sur le bord de la tumeur. Ainsi, plus la proportion de cellules cancéreuses est élevée, plus il y aura de ces cellules sur le bord et donc plus le TMZ affectera les cellules cancéreuses de cette région.

OV, TMZ+OV

Les traitements aux virus oncolytiques sont efficaces lorsque les cancers sont denses en cellules cancéreuses. La proximité entre les cellules cancéreuses joue un rôle essentiel dans la propagation de l'infection.

Seul le traitement au TMZ n'atteint pas l'objectif de réduire le nombre initial de cellules cancéreuses. Il suit qu'une combinaison de traitement est nécessaire. Même si le traitement combiné présente des résultats similaires au traitement aux virus oncolytiques, le traitement combiné a l'avantage d'arrêter la progression de la tumeur tout en éliminant les cellules cancéreuses via l'infection.

10.5 Limitation

Les limitations discutées par Jenner et *al* [16] restent valables pour les traitements aux virus oncolytiques. Il en est de même pour les limitations abordées par Ghaffarizadeh et *al* [14]. Concernant PhysiCell, la diffusion homogène des substrats est aussi une limitation puisqu'il est raisonnable d'envisager que le milieu où se diffusent lesdits substrats impacte directement leur portée. Par ailleurs, dans le cas de la médication au TMZ, il serait approprié de considérer l'acheminement par de nouveaux réseaux sanguins internes à la tumeur due possiblement à l'angiogenèse. De la sorte, le médicament affecterait plus de cellules sur des régions centrales de la tumeur ou même des régions ayant une forte densité en cellules cancéreuses. Concernant les traitements aux virus oncolytiques (OV, TMZ+OV), l'administration systématique de virus au centre des tumeurs est aussi difficilement réalisable en pratique. Notons que les modèles de ce rapport sont simples, ils ne reflètent pas forcément toute la diversité et la complexité des mécanismes qui entrent en jeu lors des soins contre le cancer. Par exemple, la dynamique des interférons fait partie des techniques du corps pour essayer d'endiguer une infection virale. Les résultats des traitements avec les virus oncolytiques pourraient être très différents s'il y avait l'implémentation de ce mécanisme. Les interférons ont un rôle important puisque ce sont des protéines libérées par des cellules infectées ayant pour fonction d'avertir les cellules saines de la présence de virus.

Une autre limitation importante concerne les données utilisées dans les simulations. En effet, les scans utilisés contiennent de l'information sur des cellules n'étant pas dans les modèles de ce rapport. Ce faisant, ces cellules sont volontairement ignorées. Par conséquent, la densité cellulaire a potentiellement été faussée. Cela impacte donc la propagation des cellules cancéreuses puisqu'elles sont sensibles à la pression. Finalement, les simulations ont été faites sur des tumeurs dans un environnement en 2D, or les masses tumorales n'ont pas cette forme. Cette limitation dimensionnelle n'est pas réaliste.

10.6 Conclusion

Les résultats des simulations suggèrent qu'une tumeur dense avec une proportion initiale importante de cellules cancéreuses est réceptive à tous les traitements, mais en particulier au traitement combiné (TMZ+OV). Aussi, les tumeurs agressives bénéficieraient d'un traitement au TMZ.

11 Annexe

Mise à jour du code de Jenner et *al*

La modélisation mathématique du traitement par virus oncolytiques est reprise de Jenner et *al* [16]. Un code fonctionnant sous PhysiCell V1.6.0 était mis de l'avant pour les fins de simulations d'un cancer sous traitement. Cette ancienne version est disponible sur GitHub². Une version mise à jour est aussi disponible sur GitHub³. Les changements majeurs tiennent en la configuration des cellules directement dans le fichier de configuration et dans la modularité des fonctions associées à chaque cellule. Autrement dit, il est désormais aisément de rajouter des traitements en inscrivant directement dans les phénotypes des cellules concernées. Plusieurs changements ont été apportés au code source de PhysiCell. Ces derniers sont analogues à ceux faits par Jenner et *al* [16].

GUI pour le développement de projet sous PhysiCell

Motivation

La complexité et l'imbrication du code source de PhysiCell rendent son fonctionnement opaque. Les objets sont utilisés sans références claires et les caractéristiques des modèles de cycle cellulaire sont difficiles à trouver. Un outil adapté et simple était nécessaire pour accélérer le développement de projets personnalisés tel que celui présenté dans ce rapport. L'interface est en accès libre sur GitHub⁴.

Survol des fonctionnalités

Pour rendre l'usage « user-friendly », il faut une interface graphique ordinaire et épurée. Un standard souvent utilisé est celui de la division horizontale avec à gauche des outils, dont une vue en arbre de la structure de fichiers, et à droite des onglets. Dans l'idée de faciliter la traçabilité des objets et des classes utilisés dans les projets de démonstration de PhysiCell, une barre de recherche munie d'un espace pour afficher les résultats a été implémentée. Cet outil de recherche peut filtrer les extensions de fichiers et faire des recherches récursives. L'ajout d'un arbre de fichiers rend aussi la recherche manuelle intuitive. Le programme offre aussi la possibilité de directement modifier un ou plusieurs fichiers en même temps grâce à un éditeur de code à onglet. L'éditeur est muni des fonctions usuelles, « save, save as, open, new, copy, paste, select all, zoom in, zoom out, find », etc. L'interface est modulaire et versatile. Toujours dans le but de rendre l'apprentissage du programme facile, des raccourcis clavier ont aussi été implémentés.

2. <https://github.com/adriennejnner/PhysiCell-GBM-oHSV1>

3. https://github.com/Jhebertaz/PhysiCell_V.1.10.1

4. <https://github.com/Jhebertaz/PhysiCellGui>

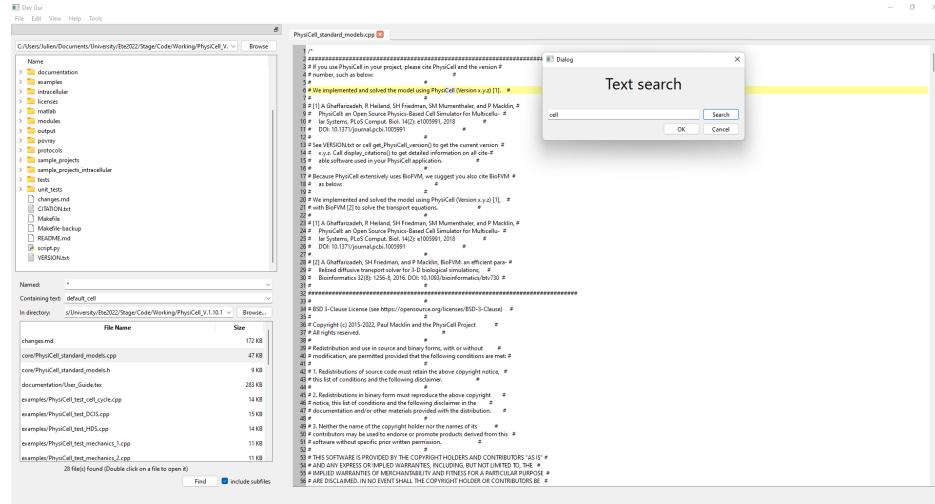


FIGURE F12 – Écran d'accueil de l'interface graphique

Viabilité future

L'interface graphique est générique et semblable à un éditeur de code simple, mais ce qui rend le programme spécial est l'autoimplémentation d'outils personnalisés appelé « addons ». En suivant un gabarit, il est possible d'ajouter d'autres outils pouvant être ouverts dans un onglet. À titre d'exemple, lorsqu'une simulation est en cours, il est possible de suivre le développement via un lecteur de fichiers vectoriels (svg). L'interface de base fournit les principales constructions afin que tous puissent se concentrer sur les outils plutôt que sur le contenant.

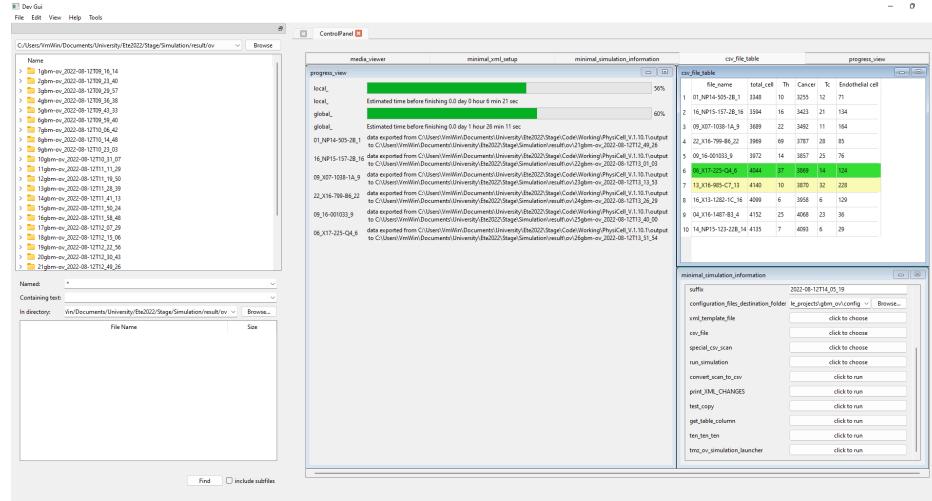


FIGURE F13 – Exemple d'un outil personnalisé (panneau de contrôle)

Avec ce programme, il fut plutôt simple de construire un panneau de contrôle et de configuration de simulations. La capture d'écran F13 met en avant la flexibilité ainsi que la variété des outils que l'on peut implémenter sur cette interface. Cette dernière a notamment servi à

faire toutes les simulations. Étant donné que chaque simulation nécessitait des changements dans les fichiers de configuration basés sur les données de patients, l'automatisation était déterminante. Ce panneau de contrôle peut être modifié pour les besoins des simulations.

Tableaux

Les tableaux T1, T2 et T3 indiquent pour chaque simulation le code du patient, le nombre de cellules cancéreuses initiales et finales, la réduction de la masse tumorale ainsi que la densité de cellule initiale. Chaque colonne est complétée par d'usuelles mesures : nombre de données, la moyenne, la déviation standard, le minimum, 25e percentiles, 50e percentiles, 75e percentiles et le maximum. Le tableau T4 résume le pourcentage de croissance après traitement des tableaux T1, T2 et T3. Les tableaux T5, T6 et T7 reprennent les valeurs utilisées dans les différents modèles ainsi que dans les différentes simulations.

Patient	Initial	Final	Croissance	Densité initiale
20_X17-772N-B5_20	109	149	36.70	0.00035
07_X17-1630N-A1_7	114	150	31.58	0.00018
04_X19-1458-C1_4	199	314	57.79	0.00028
02_X12-1258-2A_2	266	360	35.34	0.00044
02_X13-405-2A_2	296	295	-0.34	0.00063
19_X18-470N-G4_19	303	416	37.29	0.00042
07_X13-958-3A_7	310	419	35.16	0.00050
04_X17-225N-Q6_4	317	419	32.18	0.00043
03_X07-748-2A_3	326	387	18.71	0.00046
08_X07-926-2G_8	326	472	44.79	0.00041
08_X13-1034-1H_8	1068	1106	3.56	0.00123
40_NP16-1036-A5_40	1074	1117	4.00	0.00119
18_15-000307_18	1188	1242	4.55	0.00130
05_X17-772-A3_5	1200	1244	3.67	0.00140
21_13-001201_21	1234	1280	3.73	0.00132
24_13-001196_24	1234	1260	2.11	0.00138
12_X17-269-A3_12	1255	1290	2.79	0.00136
19_NP15-588-2C_19	1290	1327	2.87	0.00157
36_NP16-944-Q8_36	1440	1471	2.15	0.00157
13_NP14-61-19A_13	1465	1488	1.57	0.00166
01_NP14-505-2B_1	3255	3247	-0.25	0.00339
16_NP15-157-2B_16	3423	3395	-0.82	0.00364
09_X07-1038-1A_9	3492	3457	-1.00	0.00372
22_X16-799-B6_22	3787	3761	-0.69	0.00400
09_16-001033_9	3857	3833	-0.62	0.00401
06_X17-225-Q4_6	3869	3847	-0.57	0.00407
13_X16-985-C7_13	3870	3801	-1.78	0.00419
16_X13-1282-1C_16	3958	3931	-0.68	0.00413
04_X16-1487-B3_4	4068	4007	-1.50	0.00419
14_NP15-123-22B_14	4093	4041	-1.27	0.00418
count	30	30	30.00	30.00000
mean	1756	1784	11.70	0.00192
std	1514	1466	17.58	0.00153
min	109	149	-1.78	0.00018
25%	319	419	-0.61	0.00047
50%	1234	1270	2.83	0.00137
75%	3475	3442	28.36	0.00370
max	4093	4041	57.79	0.00419

TABLE T1 – Résultat des simulations avec le traitement au TMZ

Patient	Initial	Final	Croissance	Densité initiale
20_X17-772N-B5_20	109	97	-11.01	0.00035
07_X17-1630N-A1_7	114	128	12.28	0.00018
04_X19-1458-C1_4	199	257	29.15	0.00028
02_X12-1258-2A_2	266	311	16.92	0.00044
02_X13-405-2A_2	296	308	4.05	0.00063
19_X18-470N-G4_19	303	373	23.10	0.00042
07_X13-958-3A_7	310	338	9.03	0.00050
04_X17-225N-Q6_4	317	414	30.60	0.00043
03_X07-748-2A_3	326	337	3.37	0.00046
08_X07-926-2G_8	326	357	9.51	0.00041
08_X13-1034-1H_8	1068	888	-16.85	0.00123
40_NP16-1036-A5_40	1074	874	-18.62	0.00119
18_15-000307_18	1188	912	-23.23	0.00130
05_X17-772-A3_5	1200	1057	-11.92	0.00140
21_13-001201_21	1234	940	-23.82	0.00132
24_13-001196_24	1234	1148	-6.97	0.00138
12_X17-269-A3_12	1255	983	-21.67	0.00136
19_NP15-588-2C_19	1290	1122	-13.02	0.00157
36_NP16-944-Q8_36	1440	1156	-19.72	0.00157
13_NP14-61-19A_13	1465	1164	-20.55	0.00166
01_NP14-505-2B_1	3255	2621	-19.48	0.00339
16_NP15-157-2B_16	3423	2722	-20.48	0.00364
09_X07-1038-1A_9	3492	2861	-18.07	0.00372
22_X16-799-B6_22	3787	2976	-21.42	0.00400
09_16-001033_9	3857	2959	-23.28	0.00401
06_X17-225-Q4_6	3869	3107	-19.70	0.00407
13_X16-985-C7_13	3870	3144	-18.76	0.00419
16_X13-1282-1C_16	3958	3300	-16.62	0.00413
04_X16-1487-B3_4	4068	3142	-22.76	0.00419
14_NP15-123-22B_14	4093	3457	-15.54	0.00418
count	30	30	30.00	30.00000
mean	1756	1448	-8.18	0.00192
std	1514	1188	16.97	0.00153
min	109	97	-23.82	0.00018
25%	319	361	-20.29	0.00047
50%	1234	1020	-16.74	0.00137
75%	3475	2826	3.88	0.00370
max	4093	3457	30.60	0.00419

TABLE T2 – Résultat des simulations avec le traitement aux virus oncolytiques

Patient	Initial	Final	Croissance	Densité initiale
20_X17-772N-B5_20	109	94	-13.76	0.00035
07_X17-1630N-A1_7	114	146	28.07	0.00018
04_X19-1458-C1_4	199	241	21.11	0.00028
02_X12-1258-2A_2	266	290	9.02	0.00044
02_X13-405-2A_2	296	287	-3.04	0.00063
19_X18-470N-G4_19	303	336	10.89	0.00042
07_X13-958-3A_7	310	324	4.52	0.00050
04_X17-225N-Q6_4	317	396	24.92	0.00043
03_X07-748-2A_3	326	314	-3.68	0.00046
08_X07-926-2G_8	326	333	2.15	0.00041
08_X13-1034-1H_8	1068	907	-15.07	0.00123
40_NP16-1036-A5_40	1074	867	-19.27	0.00119
18_15-000307_18	1188	916	-22.90	0.00130
05_X17-772-A3_5	1200	996	-17.00	0.00140
21_13-001201_21	1234	964	-21.88	0.00132
24_13-001196_24	1234	1101	-10.78	0.00138
12_X17-269-A3_12	1255	944	-24.78	0.00136
19_NP15-588-2C_19	1290	1108	-14.11	0.00157
36_NP16-944-Q8_36	1440	1166	-19.03	0.00157
13_NP14-61-19A_13	1465	1159	-20.89	0.00166
01_NP14-505-2B_1	3255	2554	-21.54	0.00339
16_NP15-157-2B_16	3423	2641	-22.85	0.00364
09_X07-1038-1A_9	3492	2850	-18.38	0.00372
22_X16-799-B6_22	3787	2883	-23.87	0.00400
09_16-001033_9	3857	3060	-20.66	0.00401
06_X17-225-Q4_6	3869	3011	-22.18	0.00407
13_X16-985-C7_13	3870	3141	-18.84	0.00419
16_X13-1282-1C_16	3958	3155	-20.29	0.00413
04_X16-1487-B3_4	4068	3196	-21.44	0.00419
14_NP15-123-22B_14	4093	3363	-17.84	0.00418
count	30	30	30.00	30.00000
mean	1756	1425	-10.45	0.00192
std	1514	1175	15.53	0.00153
min	109	94	-24.78	0.00018
25%	319	334	-21.30	0.00047
50%	1234	980	-18.11	0.00137
75%	3475	2798	-3.20	0.00370
max	4093	3363	28.07	0.00419

TABLE T3 – Résultat des simulations avec le traitement combiné de aux virus oncolytiques et de TMZ

Patient	tmz	ov	tmz-ov
20_X17-772N-B5_20	36.70	-11.01	-13.76
07_X17-1630N-A1_7	31.58	12.28	28.07
04_X19-1458-C1_4	57.79	29.15	21.11
02_X12-1258-2A_2	35.34	16.92	9.02
02_X13-405-2A_2	-0.34	4.05	-3.04
19_X18-470N-G4_19	37.29	23.10	10.89
07_X13-958-3A_7	35.16	9.03	4.52
04_X17-225N-Q6_4	32.18	30.60	24.92
03_X07-748-2A_3	18.71	3.37	-3.68
08_X07-926-2G_8	44.79	9.51	2.15
08_X13-1034-1H_8	3.56	-16.85	-15.07
40_NP16-1036-A5_40	4.00	-18.62	-19.27
18_15-000307_18	4.55	-23.23	-22.90
05_X17-772-A3_5	3.67	-11.92	-17.00
21_13-001201_21	3.73	-23.82	-21.88
24_13-001196_24	2.11	-6.97	-10.78
12_X17-269-A3_12	2.79	-21.67	-24.78
19_NP15-588-2C_19	2.87	-13.02	-14.11
36_NP16-944-Q8_36	2.15	-19.72	-19.03
13_NP14-61-19A_13	1.57	-20.55	-20.89
01_NP14-505-2B_1	-0.25	-19.48	-21.54
16_NP15-157-2B_16	-0.82	-20.48	-22.85
09_X07-1038-1A_9	-1.00	-18.07	-18.38
22_X16-799-B6_22	-0.69	-21.42	-23.87
09_16-001033_9	-0.62	-23.28	-20.66
06_X17-225-Q4_6	-0.57	-19.70	-22.18
13_X16-985-C7_13	-1.78	-18.76	-18.84
16_X13-1282-1C_16	-0.68	-16.62	-20.29
04_X16-1487-B3_4	-1.50	-22.76	-21.44
14_NP15-123-22B_14	-1.27	-15.54	-17.84
count	30.00	30.00	30.00
mean	11.70	-8.18	-10.45
std	17.58	16.97	15.53
min	-1.78	-23.82	-24.78
25%	-0.61	-20.29	-21.30
50%	2.83	-16.74	-18.11
75%	28.36	3.88	-3.20
max	57.79	30.60	28.07

TABLE T4 – Réduction de la masse tumorale avec traitement au TMZ, au virus oncolytique et à la combinaison des deux

Paramètre	CD4+T	CD8+T	Cancéreuse	Stromale	
	Valeur			Unité	
Rayon	3.59	3.607	10.75	7.5	μm
Ratio solide-fluide	0.75	0.75	0.75	0.75	
Volume total	193.808	196.574	5203.720	1767.145	μm^3
Volume fluid	145.356	147.430	3902.790	1325.359	μm^3
Volume solide	48.452	49.143	1300.930	441.786	μm^3
Volume du noyau	95.21	96.23	740	500	μm^3
Volume solide du noyau	23.802	24.057	185	125	μm^3
Volume fluide du noyau	71.407	72.172	555	375	μm^3
Volume du cytoplasme	98.598	100.344	4463.720	1267.145	μm^3
Volume fluide du cytoplasme	73.948	75.258	3347.790	950.359	μm^3
Volume solide du cytoplasme	24.649	25.086	1115.930	316.786	μm^3
Ratio cytoplasme-noyau	1.035	1.042	6.032	2.534	

TABLE T5 – Caractéristiques physiques associées aux volume des agents

Substrat	Coefficient	
	Diffusion ($\mu\text{m}^2.\text{min}^{-1}$)	Dégradation (min^{-1})
Virus	1.4766	0.0029
Chimiokine	555.56	0.00000806
TMZ	5.2324	0.0064
Wall	0	0

TABLE T6 – Caractéristiques des substrats

Symbol	Valeur	Unité	Description
A_{frag}	$\frac{4}{3} * \pi * R^3$	mm^2	Surface de la tumeur
α	6600	virions	« Virus burst size »
β	0.000735	min^{-1}	Taux de prolifération des cellules cancéreuses
c_j^{ccr}	10	$\mu\text{m}.\text{min}^{-1}$	Coefficient de la force répulsive cellule-cellule
c_s	0.01	$\mu\text{g}.\text{hour}^{-1}$	Constante d'élasticité
D_{virus}	1.4766	$\mu\text{m}^2.\text{min}^{-1}$	Coefficient de diffusion du virus
$D_{chemokine}$	555.56	$\mu\text{m}^2.\text{min}^{-1}$	Coefficient de diffusion de la chimiokine
D_{tmz}	5.2324	$\mu\text{m}^2.\text{min}^{-1}$	Coefficient de diffusion de la chimiokine
d_{attach}	50	μm	Distance d'attache CD8+T-cellule infectée
δ_V	0.1466	min^{-1}	Taux de relâchement de virus
ϵ	20	μm	Longueur voxel
η	0.133	$\mu\text{m}.\text{hour}$	« velocity of proportionality »
f_F	0.75	None	Ratio fluide cellulaire

γ	0.00353	min^{-1}	Taux de réPLICATION du virus
K_V	1.58×10^{14}	μm^3	Capacité de support de volume de la tumeur
K_C	4.76×10^6	cellules	Capacité de support de cellules de la tumeur
λ_{virus}	0.0029	min^{-1}	Taux de dégradation du virus
$\lambda_{\text{chemokine}}$	8.06×10^{-6}	min^{-1}	Taux de dégradation de la chimiokine
λ_{tmz}	0.0064	min^{-1}	Taux de dégradation de la TMZ
$m_{1/2}$	10	virions	« Infection threshold half-effect »
ν_{\max}	24.6	$\mu\text{m} \cdot \text{min}^{-1}$	VITESSE maximale des CD8+T
ν^*	0.005	$\mu\text{m} \cdot \text{min}^{-1}$	« Chemokine speed half-concentration »
ν	4	$\mu\text{m} \cdot \text{min}^{-1}$	VITESSE de base
p_{\max}	5.99789	$\mu\text{m}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Pression de prolifération maximale
\bar{p}_{\max}	219.79	None	Pression de prolifération simple maximale
R	variable	μm	Rayon de la tumeur
R_{GBM}	10.75	μm	Rayon d'une cellule cancéreuse
R_{stromal}	7.5	μm	Rayon d'une cellule stromale
R_{CD4}	3.59	μm	Rayon d'une cellule CD4+T
R_{CD8}	3.607	μm	Rayon d'une cellule CD8+T
$r_{01,\text{CD4}}$	7.9×10^{-5}	min^{-1}	Transition from Ki67- to Ki67+
$r_{01,\text{CD8}}$	7.2×10^{-5}	min^{-1}	Transition from Ki67- to Ki67+
r_{10}	0.00143	min^{-1}	Taux de division
ρ_{virus}^*	268.51	quantite. μm	Concentration de saturation de virus
$\rho_{\text{chemokine}}^*$	5	quantite. μm	Concentration de saturation de la chimiokine
ρ_{\max}	0.0125	virions. μm^{-3}	Densité de liaison maximale
$S_{\text{chemokine}}$	0.0417	min^{-1}	Taux de sécrétion des CD4+ T
τ	50	min	Temps d'attache d'un CD8+ T à une cellule infectée
u_g	0.0020276	$\text{min}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-3}$	Taux de liaison aux virus par une cellule cancéreuse
u_s	0.01	$\text{min}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-3}$	Taux de liaison aux virus par une cellule stromale
$V_{N,\text{GBM}}$	740	μm^{-3}	Volume du noyau des cellules cancéreuses
$V_{N,\text{stromal}}$	500	μm^{-3}	Volume du noyau des cellules stromales
$V_{N,\text{CD4}}$	95.21	μm^{-3}	Volume du noyau des cellules CD4+T
$V_{N,\text{C84}}$	96.23	μm^{-3}	Volume du noyau des cellules CD8+T
V_0	3.0248	virions. μm^{-3}	Concentration initiale de virus
ξ	variable	cellules. μm^{-2}	Densité de la coupe de la tumeur
IC_{50}	0.0195	mg.ml^{-1}	Concentration inhibitrice médiane

TABLE T7 – Paramètres de bases des simulations

Exemple de simulation

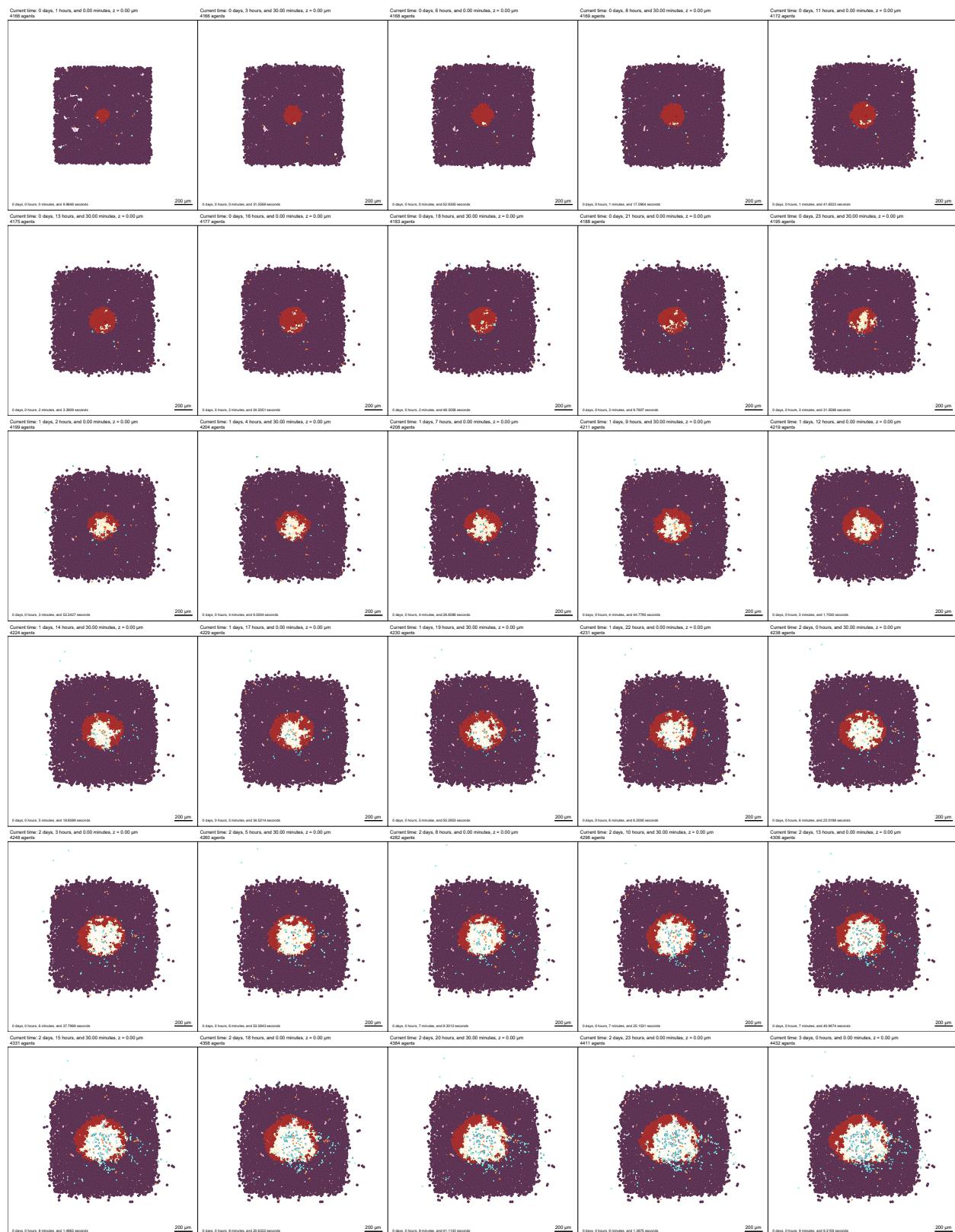


FIGURE F14 – Évolution d'une tumeur (patient 04_X16-1487-B3_4) avec le traitement combinée de TMZ et de virus oncolytique

Résolution du système d'équations du TMZ

Considérons le système suivant :

$$S := \begin{cases} x'_1(t) = -ax_1(t) \\ x'_2(t) = ax_1(t) - x_2(t)(b+c) + dx_3(t) \\ x'_3(t) = cx_2(t) - dx_3(t) \end{cases} \quad (a, b, c, d \in \mathbb{R}) \quad (1)$$

Ou de manière équivalente avec la notation matricielle $Ax = x'$:

$$\begin{pmatrix} -a & 0 & 0 \\ a & -b-c & d \\ 0 & c & -d \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x'_1 \\ x'_2 \\ x'_3 \end{pmatrix}$$

Les valeurs propres de A sont

$$-a \quad \frac{1}{2} \left(-\sqrt{(b+c+d)^2 - 4bd} - b - c - d \right) \quad \frac{1}{2} \left(\sqrt{(b+c+d)^2 - 4bd} - b - c - d \right).$$

Les valeurs propres sont distinctes et non nulles. Il suit que la matrice est diagonalisable. Une solution de (1) est donnée par

$$x(t) = \sum_{i=1}^3 v_i c_i e^{\lambda_i t}$$

Avec $c_i \in \mathbf{R}$ et v_i les vecteurs propres associés aux valeurs propres λ_i . Les vecteurs propres sont

$$\begin{aligned} v_1 &= \left(-\frac{-a^2 + ab + ac + ad - bd}{ac}, -\frac{a-d}{c}, 1 \right) \\ v_2 &= \left(0, -\frac{\sqrt{b^2 + 2bc - 2bd + c^2 + 2cd + d^2} + b + c - d}{2c}, 1 \right) \\ v_3 &= \left(0, -\frac{-\sqrt{b^2 + 2bc - 2bd + c^2 + 2cd + d^2} + b + c - d}{2c}, 1 \right) \end{aligned}$$

Par conséquent, la solution est donnée par

$$\begin{aligned} x(t) &= e^{-at} c_1 \begin{pmatrix} -\frac{(-a^2+ba+ca+da-bd)}{ac} \\ -\frac{(a-d)}{c} \\ 1 \end{pmatrix} + \\ &\quad c_2 e^{-\frac{1}{2}t(\sqrt{(b+c+d)^2-4bd}+b+c+d)} \begin{pmatrix} 0 \\ -\frac{(\sqrt{(b+c+d)^2-4bd}+b+c-d)}{2c} \\ 1 \end{pmatrix} + \\ &\quad c_3 e^{\frac{1}{2}t(\sqrt{(b+c+d)^2-4bd}-b-c-d)} \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{(\sqrt{(b+c+d)^2-4bd}-b-c+d)}{2c} \\ 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Bibliographie

- [1] Alifieris C. and D. T. Trafalis. Glioblastoma multiforme : Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther*, 152 :63–82, 8 2015.
- [2] Steven De Vleeschouwer. Glioblastoma. *Codon Publications*, 2017.
- [3] Fernandes C. and al. Current standards of care in glioblastoma therapy. *Exon Publ*, pages 197–241, 2017.
- [4] Société canadienne du cancer. Immunothérapie.
- [5] D. G. Roy, M.-C. Bourgeois-Daigneault, and al. Adjuvant oncolytic virotherapy for personalized anti-cancer vaccination. *Nature Communications*, 12(1) :2626, 4 2021.
- [6] Société canadienne du cancer. Comment le cancer se forme, se développe et se propage.
- [7] Institut National de Santé Publique du Québec. Les infections au virus du papillome humain (VPH) et le portrait des cancers associés à ces infections au Québec. 5 2013.
- [8] Statistique Canada. Les principales causes de décès, population totale, selon le groupe d’âge.
- [9] Société canadienne du cancer. Le système immunitaire.
- [10] J. Gerdes, U. Schwab, H. Lemke, and H. Stein. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*, 31(1) :13–20, 1 1983.
- [11] J. P. W. Heidbuechel and C. E. Engeland. Oncolytic viruses encoding bispecific T cell engagers : a blueprint for emerging immunovirotherapies. *J Hematol Oncol*, 14(1) :63, 04 2021.
- [12] B. Xu, L. Tian, J. Chen, and al. An oncolytic virus expressing a full-length antibody enhances antitumor innate immune response to glioblastoma. *Nat Commun*, 10 2021.
- [13] Sheri A. C. McDowell and al. Neutrophil oxidative stress mediates obesity-associated vascular dysfunction and metastatic transmigration. *Nature Cancer*, 2(5) :545–562, May 2021.
- [14] Ahmadreza Ghaffarizadeh, Randy Heiland, Samuel H Friedman, Shannon M Mumenthaler, and Paul Macklin. PhysiCell : an open source physics-based cell simulator for 3-D multicellular systems. *PLoS Comput. Biol.*, 14(2) :e1005991, 2018.
- [15] Ahmadreza Ghaffarizadeh, Samuel H. Friedman, and Paul Macklin. BioFVM : an efficient, parallelized diffusive transport solver for 3-D biological simulations. *Bioinformatics*, 32(8) :1256–1258, 12 2015.

- [16] Adrienne L. Jenner, Munisha Smalley, David Goldman, William F. Goins, Charles S. Cobbs, Ralph B. Puchalski, E. Antonio Chiocca, Sean Lawler, Paul Macklin, Aaron Goldman, and Morgan Craig. Agent-based computational modeling of glioblastoma predicts that stromal density is central to oncolytic virus efficacy. *iScience*, 25(6) :104395, 2022.
- [17] L. G. de Pillis, A. E. Radunskaya, and C. L. Wiseman. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Res*, 65(17) :7950–7958, 9 2005.
- [18] L. Mercurio, S. Cecchetti, A. Ricci, A. Pacella, G. Cigliana, G. Bozzuto, F. Podo, E. Iorio, and G. Carpinelli. Phosphatidylcholine-specific phospholipase C inhibition downregulates CXCR4 expression and interferes with proliferation, invasion and glycolysis in glioma cells. *PLoS One*, 12(4) :e0176108, 2017.
- [19] E. S. Lambright, E. H. Kang, S. Force, M. Lanuti, D. Caparrelli, L. R. Kaiser, S. M. Albelda, and K. L. Molnar-Kimber. Effect of preexisting anti-herpes immunity on the efficacy of herpes simplex viral therapy in a murine intraperitoneal tumor model. *Mol Ther*, 2(4) :387–393, 10 2000.
- [20] Ichiko Kinjyo, Jim Qin, Sioh-Yang Tan, Cameron J Wellard, Paulus Mrass, William Ritchie, Atsushi Doi, Lois L Cavanagh, Michio Tomura, Asako Sakaue-Sawano, Osami Kanagawa, Atsushi Miyawaki, Philip D Hodgkin, and Wolfgang Weninger. Real-time tracking of cell cycle progression during cd8+ effector and memory t-cell differentiation. *Nature communications*, 6 :6301, 2 2015.
- [21] S. Ostermann, C. Csajka, T. Buclin, S. Leyvraz, F. Lejeune, L. A. Decosterd, and R. Stupp. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res*, 10(11) :3728–3736, 6 2004.